Ueber synthetische Versuche
zur
Darstellung pharmakologisch wirksamer Substanzen

Von der Technischen Hochschule zu Breslau
zur Erlangung der Würde eines Doktor-Ingenieurs
genehmigte
Dissertation

Vorgelegt von
Dipl.-Ing. Cornel Polatschek
aus Bielitz

Referent: Professor Dr. F. Straus
Korreferent: Professor Dr. Bernhard Neumann

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Juni 1929

Spezialdruckerei für Dissertationen Dr. H. Eschenhagen, K.-G., Ohlau in Schlesien.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern

gewidmet!

Uebersicht.

	Seite
Einleitung	5
Teil A. (ω-Dimethyl- und -Diäthylaminotolyl-phenyl-carbinol und Acylderivate derselben) . . .	7–40
Theoretisches	9–16
Versuchsergebnisse	16–40
Teil B. (Ueber die Darstellung einiger neuer β-Alkyl-hydroxylamine)	43–78
Theoretisches	43–54
Versuchsergebnisse	55–78

Einleitung.

Im folgenden sind 2 Arbeiten zusammengestellt, die auf zwei verschiedenen Problemstellungen beruhen.

Die eine, über Derivate gewisser Aminoalkohole, behandelt eine Frage über den Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung. Sie sollte durch eine Synthese dieser Verbindungen prüfen, ob die Bauelemente ihres Moleküls nach Art und Anordnung geeignet sind, sie der Klasse der Lokalanästhetika einzugliedern. Nachdem die Synthese durchgeführt, und die pharmakologische Prüfung ergeben hatte, daß wertvolle und über bisher beobachtete Wirkungsgrade hinausgehende Substanzen auf diesem Weg nicht zu erhalten waren, kam diesen Verbindungen ein weiteres Interesse nicht zu. Es lohnte daher nicht, manche Seitenwege bis zu Ende zu gehen, die im Laufe der Bearbeitung von dem Hauptweg aus sichtbar geworden waren.

Die Anregung zur anderen Arbeit lieferte eine Abhandlung von Rosenthal, Wislicki und Kollek über „die Beziehungen von schwersten Blutgiften zu Abbauprodukten des Eiweißes".[1] Durch diese Arbeit, auf deren Gedankengang noch später einzugehen sein wird, rückte auf einmal die Klasse der β-alkylsubstituierten Hydroxylamine in den Vordergrund des pharmakologischen Interesses, und verlangte eine Erweiterung dieser synthetisch wenig ausgebauten Gruppe, um ihre Wirkung als Blutgifte in ihrer Abhängigkeit von der Natur des substituierenden Alkyls prüfen zu können.

1) Klinische Wochenschrift, 7. Jahrg. (1928), Nr. 21, S. 972.

Teil A.

ω-Dimethyl- und -Diäthylaminotolyl-phenyl-carbinol und Acylderivate derselben.

Theoretisches.

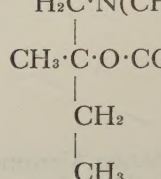
I.

Die Darstellung der im folgenden beschriebenen Verbindungen soll einen Beitrag zum Studium der Lokalanästhetika bilden, d. h. von Substanzen, die auf die peripheren Endigungen der sensiblen Nerven lähmend wirken. Zwischen dieser Wirkung und der chemischen Konstitution der sie ausübenden Körper bestehen Zusammenhänge,[1] die an dem prominentesten aus dieser Körperklasse, am Cocain zuerst und in sehr eingehender Weise untersucht worden sind. Es zeigte sich hierbei, daß für die Anästhesiewirkung des Cocains das Vorhandensein der benzoylierten Alkoholgruppe und der tertiären Aminogruppe entscheidend ist, sowie die Veresterung der Carboxylgruppe. Die Benzoylgruppe kann in ihrer Wirkung durch keine anderen Säurereste ersetzt werden, während die die Carboxylgruppe veresternde Methylgruppe ohne spezifischen Einfluß ist und ebenso gut durch andere Alkoholreste vertauscht werden kann. Diese Bedingungen erwiesen sich im großen ganzen auch beim Studium anderer Tropinabkömmlinge (Tropacocain, Ekkain etc.) sowie tropinähnlich gebauter Alkaminester (Eukain) als für den anästhetischen Effekt maßgeblich; dessen Intensität schwankt jedoch in den einzelnen Fällen sehr bedeutend, — α-Cocain z. B. ist anästhetisch wirkungslos — und ist offenbar noch von anderen Konstitutionselementen stark abhängig, so von der gegenseitigen Stellung der oben genannten wirksamen Atomgruppen (Seitenketten) im Molekül, und von der strukturellen Individualität des Alkaminkerns.

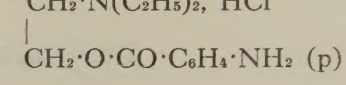
1) Siehe Fränkel, Arzneimittelsynthese; daselbst Literatur.

Man fand bald, daß die anästhetische Wirksamkeit durchaus nicht an das Vorhandensein des Piperidinkerns gebunden ist (Fourneau), und gelangte so zu Estern rein atiphatischer Aminoalkohole. Als wichtigste Vertreter dieser Körperklasse seien Stovain (I) und Novocain (II) genannt; eine gewisse Sonderstellung nimmt das Anästhesin (III) ein.

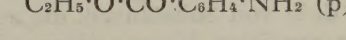
I



II



III



Bei den Lokalanästhetika dieser Körperklassen fehlt die Carboxalkylgruppe des Cocains bezw. Ekgonins, welche sich hier als überflüssig, wenn nicht nachteilig erwiesen hat; außerdem werden die Aminoalkohole der Novocaingruppe (allgemeines Schema $R_2N{\cdot}(CH_2)x{\cdot}OH$) gewöhnlich mit p-Amidobenzoesäure verestert. Es liegt darin eine Kombinierung des wirksamen Prinzips des Anästhesins (III) mit dem der Aminoalkohole, was sich beim Novocain und einigen ähnlich gebauten Substanzen bewährt hat.

Die Mehrzahl der bisher dargestellten anästhetisch wirksamen Substanzen sind wegen ihrer Reizwirkung auf der Applikationsstelle oder zu großer Giftigkeit pharmazeutisch unbrauchbar. Derartige unerwünschte Begleiterscheinungen bei der Synthese neuer Lokalanästhetika mit einiger Sicherheit auszuschließen, ist noch immer nicht möglich, trotz des überaus reichlich vorhandenen Tatsachenmaterials und trotz einiger bemerkenswerter systematischer Untersuchungen, welche insbesondere den Abstand der Aminogruppe vom alkoholischen Hydroxyl innerhalb des (unveresterten) Aminoalkohols zum Gegenstand hatten, sowie die Substituierung des Aminwasserstoffs durch Alkoholradikale von verschiedener Kohlenstoffzahl. Hiernach soll der Trimethylenverbindung $R_2N.(CH_2)_3.OH$ das Maximum an anästhetischer Wirkung zukommen, und die Giftigkeit mit wachsender Anzahl

von Methylengruppen stark zunehmen, so daß die Dimethylenverbindung (wie Novocain selbst) pharmazeutisch am brauchbarsten ist. Die Größe der am Stickstoff haftenden Radikale scheint demgegenüber von untergeordneter Bedeutung zu sein. Im übrigen begünstigt saure Reaktion einer Substanz im allgemeinen die hautreizende Wirkung, und stärkere Basizität bedingt stets — nicht nur bei den Lokalanästhetika — größere Giftigkeit.

Lokalanästhetische Wirksamkeit ist, wie schon das Beispiel des Anästhesins zeigt — keine ausschließliche Eigenschaft von Aminoalkoholen und deren Ester mit aromatischen Säuren; sie kommt auch Substanzen zu, die konstitutionell mit den bisher besprochenen Verbindungen nicht das geringste gemein haben wie Benzylalkohol oder Trimethyläthylen, scheint also nicht zum kleinsten Teil physikalisch bedingt zu sein. Fourneau[2] meint, daß jede Substanz, die sich beim Injizieren im Gewebe, besonders in den Lipoiden (d. h. fettähnlichen Substanzen) auflöst, als Anästhetikum wirken kann.

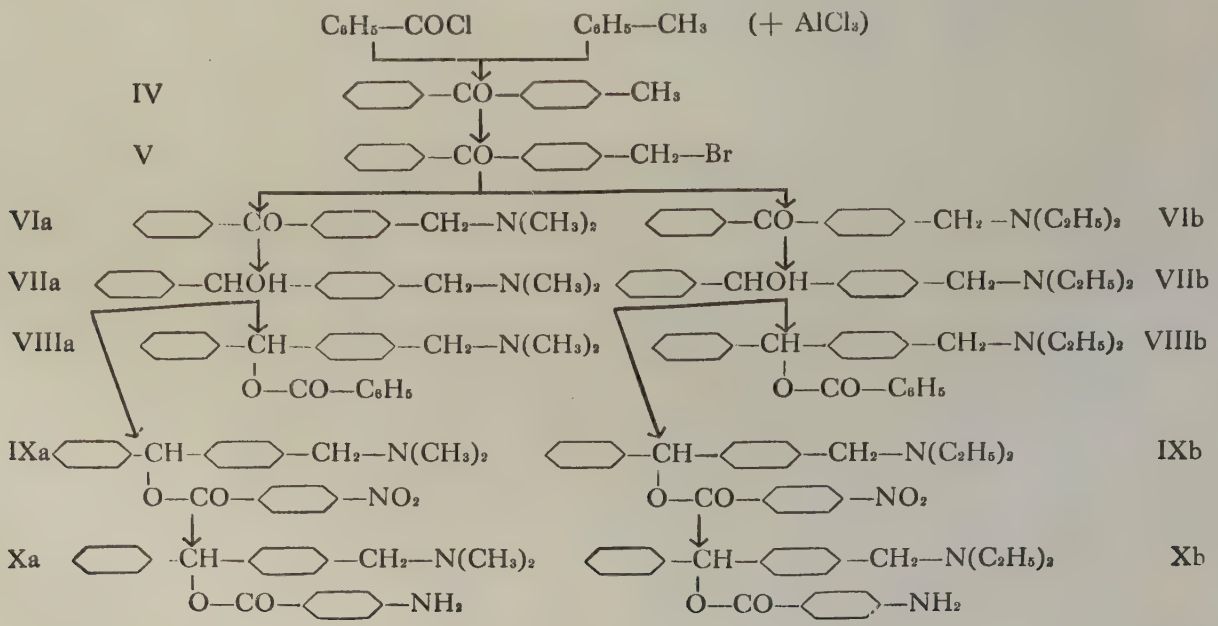
II.

Den Anstoß zur vorliegenden Arbeit lieferte die Feststellung der Tatsache, daß eine Gruppe von fettaromatischen Aminoketonen, unter ihnen besonders das ω-Diäthylamino-tolyl-pheny-keton (VI b), ausgesprochen lokalanästhetische Eigenschaften besitzt[3]. Es sollte geprüft werden, ob aus diesem Keton durch Umwandlung zu einem Alkaminester ein wertvolleres, pharmazeutisch brauchbares Anästhetikum zu gewinnen sei. Die Veresterung sollte — wie beim Novocain — mit p-Amidobenzoesäure erfolgen, es war also deren Ester des ω-Diäthylaminotolyl-phenyl-carbinols (X b) zu synthetisieren. X b unterscheidet sich vom Novocain (II S. 10) dadurch, daß a) ein H-Atom der Alkoholgruppe durch Phenyl ersetzt und diese infolgedessen secundär geworden, b) daß statt der beiden Methylengruppen Benzyl zwischen alkoholi-

2) Fourneau-Tennenbaum, „Heilmittel der organ. Chemie u. ihre Herstellung", Vieweg & Sohn, Braunschweig 1927, Seite 73.

3) Privatmitteilung von Dr. Feibelmann: eine gleiche Beobachtung ist schon von Mannich u. Lammering (Ber. 55 [1922] 3514) an einer Anzahl von tert. Aminoäthyl-phenyl-ketonen gemacht worden; diese Autoren heben im Zusammenhang damit das Vorhandensein der — wenn auch nicht veresterten — Benzoylgruppe hervor.

Reaktionsschema:



schem Hydroxyl und Alkaminstickstoff eingetreten ist. Trotzdem das dem Diäthylaminoketon (VI b) entsprechende Dimethylhomologe (VI a) anästhetisch schlechter wirksam ist als ersteres,[4] wurde dennoch aus technischen Gründen in erster Linie auf das niedere Homologe von X b, auf den ω-Dimethylaminotolyl-phenyl-carbinolester der p-Amidobenzoesäure (X a) hingearbeitet; zuerst, weil Dimethylamin zunächst reichlicher zur Verfügung stand als Diäthylamin, späterhin aber, weil von den beiden Alkaminen der Dimethylaminoalkohol weitaus leichter und charakteristischer kristallisiert als der Diäthylaminoalkohol, was für die Untersuchung der veresterten Alkamine natürlich von großem Wert ist. Der Gang der Synthese ist aus dem Reaktionsschema auf S. 12 ersichtlich.

Von den Ausgangsprodukten sind das Tolylphenylketon (IV)[5] und das Bromtolyl-phenyl-keton (V)[5] schon in der Literatur beschrieben, die p-Dialkylaminotolyl-phenyl-ketone VI von Herrn Dr. R. Feibelmann dargestellt worden.

Das nach Bourcet's Methode[5] hergestellte Bromketon (V) schmolz nach genügender Umkristallisation aus Alkohol bei 108—112°, während Bourcet als Sm. 96,6° angibt. Unser Bromketon erwies sich nach Analyse sowie Ergebnis der Weiterverarbeitung als das gewünschte.

Die folgenden Reaktionsstufen lassen einige bemerkenswerte Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physikalischem Verhalten erkennen, welchem Zweck die Uebersicht auf S. 14 dient. Die schon erwähnten besseren Kristallisationsverhältnisse in der Methylreihe (gegenüber der Aethylreihe) sind hier als wichtigstes Ergebnis hervorzuheben. Nur die freien Basen der p-Nitroester verhalten sich diesbezüglich anders. Die Methylderivate haben in der großen Mehrzahl höhere Schmelzpunkte als die korrespondierenden Homologen der Aethylreihe. Wie aus der Uebersicht weiter zu ersehen, sind die Aminoalkohole einheitliche Substanzen, weil sie nur ein asymmetrisches Kohlenstoffatom besitzen, und bei der Darstellung als Racemkörper erhalten werden; zum Auftreten von cis-trans-Isomerie wären bei der Abwesenheit von Lückenbindungen mindestens 2 asymmetrische Kohlenstoffatome nötig.

4) Privatmitteilung von Dr. Feibelmann.
5) Bourcet, Bull. (3) 15, 946 (1896).

Methylreihe	*Aethylreihe*
Aminoketone (VI):	
Base Oel, Sd $_{1\ mm}$ ca. 170 bis 175°	Base Oel, Sd $_{1\ mm}$ ca. 185 bis 190°
Chlorhydrat Sm 196—198,5°	Chlorhydrat Sm 169—170°
Pikrat Sm 154—155,5°	Pikrat Sm 127—130°
Aminoalkohole (VII):	
Base Sm 91—94°	Base allmähl. kristallis. Oel, Sd $_{1\ mm}$ ca. 190°, Sm 31—33°
Chlorhydrat Sm 196—198°	Chlorhydrat (desgl. Bromhydrat und Sulfat) äußerst zerfließlich, nicht isoliert
Benzoat Sm 83—85°	Benzoat Sm 101—103°
kein Pikrat*	kein Pikrat*
Benzoesäureester (VIII):	
Base Oel	Base Oel
Chlorhydrat 2 Modifikationen A) Sm 116—118°, B) Sm 170—173	keine kristallisierten Salze erhalten
Nitrobenzoesäureester (IX):	
Base Oel	Base allmähl. kristallis. Oel, Sm 50—51° (über HCl-Salz)
Chlorhydrat Sm 228—229,5°	Chlorhydrat Sm 197—198,5°
Aminobenzoesäureester (X):	
Base Sm 145—147°	Base Sm 104—110° (unscharf)
Chlorhydrat Sm unscharf bei 130° (Zersetzungspunkt)	Chlorhydrat Sm 147—160° (sehr unscharf)

Die meisten in vorhergehender Uebersicht angeführten Substanzen sind schwer verbrennbar, einzelne (besonders die Substanzgruppe X) so überaus schwer, daß richtige Analysenwerte von vornherein nicht erwartet werden konnten.

Die Aminoketone werden am besten dargestellt durch Zusammengießen von 1 Mol Bromketon und etwas mehr als 2 Mol freien Dialkylamins. Man muß darauf achten, daß Dialkylamin stets im Ueberschuß vorhanden ist, und die Temperatur nicht zu sehr ansteigt, sonst erhält man statt des

*) d. h. nach den Bedingungen wie unter VI.

erwarteten Aminoketons das quarternäre Ammoniumbromid $(C_6H_5 \cdot CO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2)_2 : N : R_2Br$, dessen Auftreten allerdings nur in der Methylreihe beobachtet worden ist.

Die Reduktion der Aminoketone zum Alkamin gelang glatt mittels Zn-Staub in alkoholischer KOH-Lösung[6]. Eine so glatte Lösung dieses Problems war keineswegs vorauszusehen, da gerade bei der Reduktion von Aminoketonen mehrere Komplikationsmöglichkeiten gegeben sind; selbst konstitutionell einander sehr nahestehende Aminoketone verhalten sich bei der Einwirkung des gleichen Reduktionsmittels durchaus verschieden; je nach der Wahl desselben kann die Reduktion — wenn sie nicht ganz ausbleibt — über die Alkoholstufe hinaus bis zum Kohlenwasserstoff führen ($CO \rightarrow CH_2$), bimolekular verlaufen (Pinakonbildung), oder von Abspaltung der Aminogruppe begleitet sein (besonders leicht bei α- und β-Aminoketonen). Einige Arbeiten von Mannich und seinen Mitarbeitern bieten hierfür interessante Belege[7].

Die Veresterung der Aminoalkohole wurde zuerst mit Benzoylchlorid versucht, führte aber nicht zum Erfolg; vielmehr scheint auf diese Weise statt Benzoylierung eine Chlorierung stattgefunden zu haben, wahrscheinlich unter Ersetzung des alkoholischen Hydroxyls durch Chlor. Hingegen gelang die Veresterung glatt mit Benzoesäureanhydrid sowie mit p-Nitrobenzoesäureanhydrid. Letzteres läßt sich am bequemsten aus p-Nitrobenzoesäure und Essigsäureeanhydrid herstellen, eine Methode, die von Autenrieth[8] für die Darstellung von Benzoesäureanyhdrid aufgefunden und beschrieben wurde, die aber für p-Nitrobenzoesäureanhydrid noch auszuarbeiten war.

Die p-Nitroester konnten ohne besondere Schwierigkeiten in die p-Aminoester (X) umgewandelt werden, die Reduktion wurde — nach einem gescheiterten Versuch mit Al-Amalgam — mittels Zinkstaub und Essigsäure durchgeführt.

Von den Acylderivaten der beiden Aminoalkohole verdient das Chlorhydrat des Benzoylaminoalkohols (VIII) eini-

6) Ein Versuch, mit Wasserstoff und Palladiumchlorür zu hydrieren, mißlang; es war kaum H_2-Aufnahme festzustellen.

7) Ber. 55 (1922) 357—358; 55/3513—3522; Archiv f. Pharmazie u. Ber. d. Dtsch. pharm. Ges. 265 (1927), 589—598; (C. 28 I 201).

8) Ber. 34 (1901) 184.

ges Interesse; es existiert in 2 kristallinen Modifikationen, die sich nach Belieben in einander umwandeln lassen.

Die niedriger schmelzende Form A (Sm. 116—118°) geht durch trockenes Erhitzen über den Schmelzpunkt hinaus in die höher schmelzende Form B (170—173°) über; man erhält durch Umkristallisieren aus Wasser stets A; B kristallisiert aus einigermaßen trockenen organischen Lösungsmitteln immer unverändert aus, wenn die Kristallisation nicht zu langsam (z. B. über Nacht) an offener Luft erfolgt, — während A aus einigermaßen feuchten organischen Lösungsmitteln ebenfalls immer unverändert herauskommt; benützt man in diesem Fall ein trockenes Lösungsmittel, so kann das Ergebnis zweifelhaft sein; man erhält dann oft ein hochschmelzendes Produkt von stark erniedrigtem Schmelzpunkt. Die Vermutung, daß A ein Hydrat von B wäre, wird durch die Analysenergebnisse widerlegt.

Durch Behandeln mit Alkali in der Wärme werden die Ester alsbald vollständig gespalten. Beim Chlorhydrat des Dimethyl-Nitroesters (IX) wurde schon nach ganz kurzem Aufkochen in Wasser ausgiebige Verseifung beobachtet, während sich die Lösung des nicht mit NO_2 substitutierten Esters VIII sich auch nach längerem Erhitzen gar nicht veränderte.

Die pharmakologische Untersuchung der p-Aminoester hat deren praktische Unbrauchbarkeit ergeben; ihre anästhetische Kraft ist zwar überraschend groß, aber von starken Reizwirkungen begleitet.[9]

9) Privatmitteilung von Dr. Feibelmann.

Versuchsergebnisse.

A. Phenyltolylketon. (IV.)

Dargestellt aus Benzoylchlorid, $AlCl_3$ und Toluol unter Verwendung von Schwefelkohlenstoff als Verdünnungsmittel. Apparatur wie bei Bromierungen.

Durchführung: Zu 100 g $AlCl_3$,[10] das sich unter 90 ccm CS_2 befand, wurde bei schwacher Wasserbadheizung ein Gemisch aus 100 g Benzoylchlorid, 120 g Toluol und 70 ccm CS_2 nach und nach zugetropft. Als die HCl-Entwicklung trotz stärkeren Heizens nahezu aufhörte, wurde der CS_2 abgedampft, der Kolbeninhalt auf Eis gegossen und das Ganze mit konzentr. Salzsäure ausgeschüttelt. Zwischen der toluolischen und wässrigen Flüssigkeit bildete sich eine emulgierte Zwischenschicht aus, die nach Ablassen der wässrigen Flüssigkeit und mehrmaligem Ausschütteln mit frischer 20%iger Salzsäure verschwand. Aus der abgetrennten toluolischen Schicht wurde das Toluol mittels Wasserdampf abgeblasen, das zurückgebliebene Tolylphenylketon durch Uebersättigen mit Kalilauge und Ausäthern von Benzoesäure befreit und aus Petroläther (60/80°) — 15 cm^3 für 10 g Sbst. — umkristallisiert. Leicht gelblich verfärbte, längliche, tafelförmige Kristalle vom Sm. 55—57°. Ausbeute bis 63% der auf Benzoylchorid bezogenen Theorie.

ω-Bromtolyl-phenylketon (V).

Apparatur die für Bromierungen übliche. Angewandt 25 ccm Brom (2 Mol) auf 100 g Keton (1 Mol). Zum geschmolzenen Ausgangsketon wird bei ca. 130° Badtemperatur das Brom derart zugetropft, daß man die einzelnen Tropfen bequem zählen kann. Nach Aufhören der HBr-Entwicklung wird das noch heiße, flüssige Reaktionsprodukt in Wasser gegossen, die hierbei erstarrende gelbbraune Masse wiederholt mit viel frischem Wasser behandelt und über Nacht auf Ton getrocknet. Weitere Trocknung im Exsikkator über Na-

10) Der guten Beschaffenheit des $AlCl_3$ ist große Aufmerksamkeit zu schenken; verwendet wurde techn. $AlCl_3$ der I. G., Werk Ludwigshafen.

tronkalk. Sofortiges Trocknen im Exsikkator empfiehlt sich nicht.

Der Schmelzpunkt des rohen Bromketons ist sehr unscharf, es sintert zwischen 70—80°, schmilzt zwischen 90 bis 102°, oft schon unter 90°. Ist aus Benzol und Aethylalkohol umkristallisierbar; bei Auflösung von 1 g in 3 ccm Lösungsmittel erfolgt aus Alkohol schon in der Hitze Kristallisation, die benzolische Lösung bleibt noch im lauwarmen Zustand klar. Das aus Alkohol mehrmals umkristallisierte Bromketon ist rein weiß, schmilzt konstant bei 108—112°, sintert von 104° an.

Ausbeute aus 100 g Tolylphenylketon rd. 140 g rohes, und 80—90 g einmal umkristallisiertes Bromketon (Theorie 140 g).

Die zur Kontrolle ausgeführte Analyse des Bromketons ($C_{14}H_{11}OBr$) ergab 61,26% C (ber. 61,10), 4,15 H (ber. 4,03), sowie 28,87 Br. (Ber. 29,05).

B. Dimethylaminoketon (VIa).

Auf ein Mol Bromketon wurden zwei Mol + 10% davon an Dimethylamin angewandt; z. B. 12,5 g frisch bereitetes Dimethylamin[11] und 31 g Bromketon, ersteres in 28 ccm gut gekühltem Benzol gelöst, letzteres in 100 ccm heißem Benzol.

Nach Abkühlen der Bromketonlösung auf ca. 30° wird dieselbe in wenigen Portionen — bei kleinen Mengen in einer Portion — zur Aminlösung gegossen. Während und nach dem Zusammengießen der Lösungen muß die beträchtliche Reaktionswärme durch Eiskühlung entzogen werden. Es bildet sich alsbald ein blättiger, transparenter Kristallniederschlag, der sich nur langsam absetzt. Das Eintauchen des Kolbens in Eis ist zu wiederholen, bis die Innentemperatur nicht mehr ansteigt; sie wird am besten bei ca. 30° gehalten. Nach Aufhören der spontanen Erwärmung wird der Kolbeninhalt auf dem Wasserbad noch eine Stunde gekocht, der Kristallniederschlag (hauptsächlich Dimethylaminbromhydrat) nach dem Erkalten abgesaugt.

Aus 31 g Bromketon wurden 12,6 g obigen Aminbromhydrates erhalten (Theorie 14,2 g); wurde zwecks Reinigung in 15 ccm kalten Wassers gelöst, von geringen Mengen un-

11) Aus dem Chlorhydrat mittels Alkalilauge 1 : 1 freigemacht, Dämpfe über Natronkalk geleitet und mittels Kältemischung kondensiert.

gelöster Substanz abfiltriert und die Lösung zur Trockne eingedampft. Unlösliches[12] 0,4 g, Eindampfrückstand 12 g; dieser schmilzt bei 133—136°, ist farblos, in wenig kaltem Wasser klar löslich mit neutraler Reaktion, wird von Kalilauge zersetzt (Amingeruch): Dimethylaminbromhydrat.

Das benzolische Filtrat hinterläßt ca. 27 g eines dunkelrotbraunen Oels, das zwecks Abtrennung der basischen Bestandteile in Aether aufgenommen und im Scheidetrichter mit wässriger Salzsäure geschüttelt wird. Nach Abtrennung vom Aetherauszug A (Neutraläther) wird die saure wässrige Flüssigkeit mit frischem Aether überschichtet und mit verdünnter Kalilauge übersättigt und geschüttelt: Aetherauszug B mit den basischen Anteilen.

Aether A hinterließ 3 g eines dicken, gelben Oeles, das beim Erkalten langsam kristallin erstarrte und sich als unverändertes Bromketon erwies. Aetherrückstand B betrug 23,2 g eines tief gelben, tranig riechenden Oels: rohes Dimethylaminoketon. (Theor. 27 g).

Die Rohbase wird durch Destillation im Hochvakuum gereinigt. Das Destillat ist anfangs hellgelb, wird beim Stehen tief rotgelb; geht bei 0,8—1,3 mm innerhalb 170—175° über.

Chlorhydrat: fällt aus der ätherischen Lösung der Base auf Zusatz von ätherischer Salzsäure aus; der weiße, kristalline Niederschlag, aus wenig Alkohol umkristallisiert, schmilzt bei 196—198,5°, sintert bei 195°.

Pikrat: Lösung von 1 g Aminoketon in 3 ccm Alkohol gibt mit Lösung von 1 g Pikrinsäure in 10 ccm Alkohol gelbe, ölige Fällung, die über Nacht teilweise fest wurde, hierauf beim Anreiben bald kristallin erstarrte; späterhin wurde sofortige Kristallisation durch Animpfen mit Pikratkristallen erreicht. Aus der 20 fachen Menge Alkohol umkristallisiert, schmilzt das Pikrat bei 154—155,5°.

Quarternäres Ammoniumbromid als Nebenprodukt.

(Formel s. S. 15.)

Bei einem der ersten Versuche, das Dimethylaminoketon darzustellen, wurde die benzolische Dimethylaminlösung portionsweise zu der Bromketonlösung gegossen statt umgekehrt. Bei diesem Versuch wurde überaus wenig Aminoketon

12) Ueber die Natur desselben s. diese Seite, letzter Absatz.

erhalten — 13 g aus 71 g Bromketon —; hingegen wurde statt des Dimethylaminbromhytrats ein weißes, in Wasser schwer, in Benzol und Aether unlösliches, bromhaltiges Pulver erhalten, das von Aetzkali nicht zersetzt wird. Hier liegt zweifellos das auf S. 15 erwähnte quarternäre Ammoniumbromid vor.

Die Gefahr einer reichlicheren Bildung desselben besteht auch, wenn die Reaktionstemperatur zu sehr ansteigt. Bei höherer Temperatur kann unverändertes Dimethylamin in erheblichen Mengen entweichen, so daß Bromketon im Ueberschuß vorhanden ist; dieser Fall muß vermieden werden.

C. Diäthylaminoketon. (VI b).

Durchführung und Mengenverhältnisse genau so wie bei der Darstellung des Dimethylderivats; beim Ausschütteln mit 10%iger Salzsäure fällt fast stets das Chlohydrat des Diäthylketons aus; läßt sich aber durch Zusatz von warmem Wasser wieder leicht in Lösung bringen. Das Keton VI b wurde gleichfalls durch Hochvakuumdestillation gereinigt; hellgelbes, beim Stehen nachdunkelndes Oel, Sd bei 1,1 mm ca. 190°, bei 0,8 mm ca. 183—185°, bei 0,5 mm ca. 180°; diese Temperaturen dürften wegen Ueberhitzung zu hoch sein.

Ausbeute aus 63 g Bromketon 58 g Rohketon (Benzolrückstand), hieraus 13 g unverändertes Bromketon und 44 g destilliertes Aminoketon (Theorie 60,7 g). Außerdem wurden 28 g Diäthylaminbromhydrat zurückgewonnen.

Chlorhydrat: Darstellung genau so wie beim Dimethylaminoketon. Das rohe Chlorhydrat wird aus heißem Alkohol (2 ccm für 1 g) umkristallisiert. Sm 169—170°.

Pikrat: Beim Vereinigen der Lösungen von 1 g Aminoketon in 15 ccm Alkohol und von 1 g Pikrinsäure in 30 ccm Alkohol entsteht eine ölige, alsbald kristallin erstarrende Fällung; aus siedendem Alkohol (1,8 g aus 30 ccm) umkristallisiert. Sm. 128,5—130,5°, nadelförmige Kristalle.

Benzoat: Die ätherische Aminoketonlösung gibt mit ätherischer Benzoesäurelösung keine Fällung. Wichtiger Unterschied zum Verhalten der Aminoalkohole.

D. Dimethylaminoalkohol (VIIa).

In einem mit Bromierungsaufsatz und seitlich ansteigendem Wasserkühler versehenem 500 ccm-Rundkolben werden

19 g möglichst gut zerkleinertes Aetzkali mit 300 ccm Aethylalkohol übergossen und das Ganze einmal aufgekocht. Nun fügt man 15 g Dimethylaminoketon hinzu, hierauf 90 g Zn-Staub, von dem zunächst ⅓—¼ zugegeben wird; dann kocht man. Der Rest des Zn-Staubs wird innerhalb etwa 8 Stunden in 3 oder 4 Portionen eingetragen, das Kochen nach 20 Stunden abgebrochen. Systematische Versuche, ob die Kochdauer abgekürzt werden kann, sind nicht ausgeführt worden.

Der vom Zn-Staub abgesaugte Kolbeninhalt wird abgedampft, bis sich Na-Alkoholat abzuscheiden beginnt; dann wird der Eindampfrückstand mit Wasser und Aether aufgenommen, letzterer zur Entfernung des restlichen Alkohols und des Alkalis mehrmals mit Wasser ausgezogen, hierauf mit wässriger, ca. 10%iger Salzsäure, um die basischen Anteile abzutrennen. Aetherrückstand ein terpenartig riechendes, gelbes Oel, weit unter 1 g.

Die abgetrennte salzsaure Lösung wurde mit 10%iger Kalilauge gefällt und mit Aether ausgezogen; aus dem auf ca. 10 ccm eingeengten Aetherauszug kristallisierte der Dimethylaminoalkohol in weißen Nädelchen, die radial zu kreissägenförmigen Drusen angeordnet sind. Diese Anordnung ist für diese Substanz typisch und war für die späteren zahlreichen Verseifungsversuche ein bequemes, sicheres Identifizierungsmittel.

Der so erhaltene Dimethylaminoalkohol schmilzt bei 90—94° (sintert bei 88°), löst sich leicht in Alkohol, mäßig in warmem Aether, ist unlöslich in Wasser. Ausbeute 12 g. (Theorie 15 g). Aus Aether umkristallisiert (100 ccm für 8 g Sbst.), Sm. 91—94°.

0,1247 g Sbst.: 0,3632 g CO_2, 0,0895 g H_2O. — 0,1306 g Sbst.: 7 ccm N (19°, 748 mm).

$C_{16}H_{19}ON$. Ber. C 79,30, H 7,93, N 5,81;
gef. C 79,43, H 8,03, N 6,16.

Der Aminoalkohol löst sich in konz. Schwefelsäure mit intensiv roter Farbe (Halochromie). Die Aminoketone geben diese Reaktion nicht.

Pikrat: Zu den Bedingungen, unter welchen das Pikrat des Dimethylaminoketons dargestellt wurde, läßt sich das Pikrat des Aminoalkohols nicht erhalten.

Das Chlorhydrat fällt aus ätherischer Lösung auf Zusatz von ätherischer HCl; weißes Kristallpulver, Sm je

nach Reinheit 185—187° oder um 190° herum. Leicht löslich in Wasser. Das Rohprodukt wird aus der 4-fachen Menge Alkohol umkristallisiert; konstanter Sm 196—198°.

Zur Chlorbestimmung wird ca. 1 g genau abgewogene Substanz in etwa 20 ccm destill. Wasser gelöst, mit Na-Methylatlösung gefällt und das Ganze mit Aether durchgeschüttelt. Die wässrige Schicht wird zur Entfernung von Aether und Alkohol erst etwa ½—1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt, nach dem Erkalten filtriert, mit Salpetersäure angesäuert und das Chlor wie üblich mit Silbernitralösung gefällt.

1,0004 g Sbst.: 0,5187 g AgCl;
$C_{16}H_{20}ONCl$. Ber. Cl 12,79, gef. 12,83.

Der Aetherauszug enthielt 0,845 g (d. s. 84,5% d. Th.) Aminoalkohol; Sm 93—95°.

Benzoat. Löst man 2 g Aminoalkohol in 30 ccm siedenden Aether und setzt 1 g Benzoesäure in 12 ccm Aether zu, so erfolgt erst beim Anreiben Fällung eines weißen Kristallbreis; Sm des Rohbenzoats 83—84,5°. Mischprobe mit Aminoalkohol zeigt starke Depression.

Das Benzoat löst sich leicht in Wasser und in Alkohol, erheblich in Benzol und Aether. Wurde aus Aether (30 ccm für 1 g Sbst.) umkristallisiert, der Aether hierbei auf etwa ⅓ seines Volumens abgedampft: farblose Kristalle, Sm 83—85° (Sintern von 80,5° an).

0,1080 g Sbst.: 0,3023 g CO_2, 0,0673 g H_2O. — 0,1125 g Sbst.: 3,6 ccm N (16°, 752 mm).

$C_{25}H_{29}O_3N$. Ber. C 76,10 H 6,88, N 3,85;
gef. C 76,34 H 6,97, N 3,74.

Substanz sehr schwer verbrennlich, scheidet eine voluminöse, schwer verbrennliche Kohle ab.

Das Salz wurde ferner durch Aether-Alkalibehandlung in seine Komponenten (Aminoalkohol und Benzoesäure) zerlegt. Aus 0,3 g Salz wurden isoliert: 0,15 g Aminoalkohol (Th. 0,2), Sm 91—93° — und 0,1 g Benzoesäure (Th. 0,1), Sm 122—124°. Mischproben.

E. Diäthylaminoalkohol (VII b).

Genau so wie das Dimethylaminoketon wird auch das Diäthylaminoketon zum entsprechenden Aminoalkohol reduziert. Nur wird der Diäthylaminoalkohol als dunkelgelbes,

dickes Oel erhalten, das nicht kristallisiert; wurde durch Hochvakuumdestillation gereinigt; Sd bei

0,5 mm ca 183°	0,9 mm ca 188°
0,7 mm ca 185°	1,2 mm ca 192°

Der reine Aminoalkohol ist ein leicht gelb verfärbtes, dickes Oel, das zum Unterschied von den Aminoketonen mit konzentrierter Schwefelsäure eine intensiv rote Halochromiefärbung gibt, und nach einigen Tagen in langen, büschelartig angeordneten Nadeln zu kristallisieren beginnt. Nach 5—8 Tagen ist die Substanz vollkommen durchkristallisiert und zeigt paraffinähnliche Konsistenz. Sm 31—33°. Durch Kälteeinwirkung läßt sich die Kristallisation nicht beschleunigen; das Oel erstarrt schon weit oberhalb 0° glasartig; begonnene Kristallisation kommt dann zum Stillstand. Am günstigsten ist ruhiges Stehenlassen des angeimpften Oels bei ca. 25—28°.

I. (frisch destillierte, ölige Substanz.) 0,1262 g Sbst.: 0,3727 g CO_2, 0,0956 g H_2O. — 0,1740 g Sbst.: 8,1 ccm N (20°, 740 mm). II. (durchkristallisierte Substanz). 0,1189 g Sbst.: 0,3517 g CO_2, 0,0904 g H_2O. — 0,005023 g Sbst.: 0,242 ccm N (17°, 752 mm). (Mikrobestimmug.)

$C_{18}H_{23}ON$. Ber. C 80,24, H 8,62, N 5,205;
I. gef. C 80,54, H 8,48, N 5,28,
II. gef. C 80,67, H 8,50, N 5,49.

Pikrat: Pikrinsäure verursachte in benzolischer Lösung keine Fällung.

Chlorhydrat: Die ätherische Lösung des Aminoalkohols gibt mit ätherischer Salzsäure zwar einen zunächst festen Niederschlag, der aber alsbald — sowohl unter Aether, wie auch an der Luft — zerfließt.

Es gelang auch nicht, ein Chlorhydrat, Bromhydrat oder neutrales Sulfat herzustellen durch Auflösen von Aminoalkohol in der äquivalenten Menge verdünnter Säure und Eindunsten der Lösung im Vakuumexsikkator.

Benzoat: 20 g Aminoalkohol wurden in 100 ccm Aether gelöst und mit einer Lösung von 9,1 g Benzoesäure (d. i. die äquivalente Menge) in 100 ccm Aether versetzt. Die letzten Anteile der Benzoesäurelösung verursachten eine ölige Fällung. Nach Anreiben wurde sie bald kristallin, und auch die überstehende Flüssigkeit schied kristalline Substanz aus. Sm bei 100—102°.

Das Benzoat löst sich langsam in kaltem Wasser, sehr wenig in kaltem Aether und kaltem Benzol, ziemlich gut in warmem Benzol, gut in Alkohol; läßt sich bequem aus der 4-fachen Menge Benzol umkristallisieren, nur muß man immer wieder mit dem Glasstab reiben, weil sonst die ziemlich träge Kristallisation leicht zum Stillstand kommt. Sm des unkristallisierten Salzes 101—103° (Sintern ab 99°).

0,1100 g Sbst.: 0,3105 g CO_2, 0,0765 g H_2O. — 0,1418 g Sbst.: 4,7 ccm N (16°, 752 mm).

$C_{25}H_{29}O_3N$. Ber. C 76,70, H 7,50, N 3,58;
gef. C 76,89, H 7,78, N 3,87

F. Acylierung des Dimethylaminoalkohols.

1) Benzoesäureester desselben (VII a).

a) mit Benzoesäurechlorid. 3 g Dimethylamino-alkohol wurden mit 5 ccm (mehr als 3-facher Ueberschuß) Benzoychlorid unter $CaCl_2$-Verschluß 4 Stunden auf ca. 180° erhitzt. Die beim Abkühlen erstarrende Schmelze wurde tags darauf mit 50 ccm abs. Aether versetzt, wobei eine feste, weißliche, an der Luft zerfließliche Substanz ausfiel, vermutlich ein Chlorhydrat. Nach mehrmaligem Verreiben mit frischem Aether verlor dasselbe seine Zerfließlichkeit zum Teil; Sm 156—159°, Sintern bei 150°. Das so erhaltene, in Wasser und Alkohol lösliche, in Aether unlösliche Chlorhydrat wurde durch Lösen in Alkohol und Fällen mit Aether gereinigt. Der Schmelzpunkt springt schon nach einmaliger Umkristallisation über 170°, und ist bei 174—176° konstant.

0,8000 g Sbst.: 0, 7670 g AgCl.

$C_{23}H_{24}O_2NCl$. Ber. Cl 9,27, gef. 23,72.

Der gefundene Cl-Wert ist demnach für das gesuchte Chlorhydrat des benzoylierten Aminoalkohols viel zu hoch, er stimmt aber auf das Chlorhydrat eines Dimethylaminotolyl-phenyl-chlormethans ($C_6H_5 \cdot CHCl-C_6H_4-CH_2 \cdot N(CH_3)_2$, HCl), dessen theor. Cl-Wert 23,95% beträgt.

b) mit Benzoesäureanhydrid. Mit diesem Mittel war die Acylierung erfolgreich. Das benötigte Benzoesäureanhydrid wurde nach Gerhardt (A. 87 [1853] 73) aus Benzoylchlorid und trocknem Na-Benzoat hergestellt; nur wurde das erkaltete Reaktionsprodukt nicht aus Alkohol umkristallisiert (Gerhardt), sondern mit verd. Sodalösung versetzt, die unlösliche

Masse durch Erwärmen auf 50° zum Schmelzen gebracht, und das Anhydrid mit Aether ausgezogen. Sm 42—44°.

Benzoylierung: Gleiche Mengen von Dimethyl-aminoalkohol und Benzoesäureanhydrid werden miteinander vermengt und 4 Stdn. unter $CaCl_2$-Verschluß auf dem Wasserbad erhitzt. Die homogen zusammengeschmolzene Masse (dickes, rotgelbes Oel) wird in Aether gelöst und mit ca. 2%iger, eisgekühlter Sodalösung ausgeschüttelt. Aus der wässrig-alkalischen Lösung wird die Benzoesäure in der üblichen Weise durch Ansäuern etc. isoliert.

Der Aetherauszug, der alles Basische nebst unverändertem Säureanhydrid enthält, wird mit ca. 10%iger Schwefelsäure ausgeschüttelt, die wässrig-schwefelsaure Lösung mit 1—2%iger, eisgekühlter Sodalösung gefällt und mit Aether ausgezogen. Der abgedampfte, zuletzt an der Pumpe scharf abgesaugte Aetherauszug läßt den Benzoyl-aminoalkohol VIII a als farbloses, durch kleine Luftbläschen getrübtes Oel zurück.

Aus 5 g Dimethylaminoalkohol und 5 g Säureanhydrid wurden erhalten: 6,8 g Benzoyl-aminoalkohol (Theorie 7,1 g), und 2,8 g (unreine) Benzoesäure (Sm 120—123°, Theor. 2,7 g).

Spaltung der Benzoylbase. Dieselbe wird in Alkohol gelöst, 10%ige wässrige Kalilauge bis zur beginnenden Ausfällung zugesetzt, die Trübung durch weiteren Alkoholzusatz gerade behoben, dann ½ Stunde auf dem Wasserbade unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten die übliche Aetherbehandlung im Scheidetrichter. Aus dem Aetherauszug wurde der Dimethylaminoalkohol, aus der alkalischen, wässrig-alkoholischen Lösung durch Ansäuern die Benzoesäure in fast theoretischer Menge erhalten. Beide Substanzen durch Mischprobe identifiziert.

Benzoat. Die Base gibt in ätherischem Medium mit Benzoesäure keine Fällung.

Chlorhydrat: Scheidet sich mittels ätherischer Salzsäure aus der ätherischen Lösung der Benzoylbase ölig ab, erstarrt bald kristallin (anreiben nötig) und schmilzt bei 110 bis 115°. Aus der 10-fachen Menge Wasser von 50° unkristallisiert, fällt das Salz äußerst feinkristallin aus und läßt sich nur schwer filtrieren. Sm. 115—118°, rein weiß. Löst sich gut in beiden Alkoholen, in warmem Wasser und in warmem Aceton, in letzterem besonders bei Zusatz von etwa 5—10%

Wasser. Die acetonische und alkoholische Lösung wird durch Zusatz von Aether gefällt. Eine bei ca. 30° hergestellte Lösung von 1 g in 40 ccm Wasser begann erst nach 3 Tagen unverändertes Salz abzuscheiden. Die 20 Min. lang auf fast 100° erhitzte Lösung enthielt nachher keine abgespaltene Benzoesäure (Untersuchung durch Ausziehen mit Aether).

2 *Modifikationen* des Chlorhydrats von VIII a.

a) Erste Beobachtung. Bei Versuchen, das Chlorhydrat aus Aceton umzukristallisieren, kam eine Probe aus Aceton in gut filtrierbarer Form heraus; Sm 115—118° (Sintern 112°). Nun wurden 14 g rohes Chlorhydrat in 120 ccm siedendem Aceton gelöst, filtriert und in Eiswasser gekühlt. Kristallisation trat nur sehr langsam ein und blieb offensichtlich unvollständig. Es wurden so 4,2 g weißes, leicht filtrierbares Chlorhydrat erhalten, das bei 170—173° schmolz, bei 166° sinterte. (1. Kristallisation.) Die durch das Absaugen eingeengte acetonische Mutterlauge der 1. Kristallisation gab beim Stehen an der Luft noch eine 2. Kristallabscheidung von 3,1 g ebenfalls weißem, gut filtrierbarem Chlorhydrat, das aber bei 111—116° schmolz (2. Kristallisation). Nun wurde die Mutterlauge mit dem 2—3-fachen Volumen Aether verdünnt, wobei nochmals ausgiebiger Niederschlag erfolgte, 6,0 g Chlorhydrat, Sm 162—165° (Sint. 156,5°).

b) Verhalten der niedrig schmelzenden Form beim trocknen Erhitzen:

1) Hält man das klar geschmolzene, niedrig schmelzende Chlorhydrat kurze Zeit hindurch auf 118—120° — also knapp oberhalb des Schmelzpunkts — so beginnt die klare Schmelze allmählich wieder zu erstarren. Läßt man nun die Temperatur ansteigen, so erhält man bei 165—169° neuerliche Schmelze, dazwischen keine Veränderung. 2) Läßt man die Temperatur bis zum unteren Schmelzpunkt genügend langsam ansteigen (besonders von ca. 110° an), so erhält man bei Erreichung desselben häufig gar keine klare Schmelze, weil die Substanz sich inzwischen teilweise in die hochschmelzende Form umgelagert hat. Endgültiges Schmelzen tritt erst wieder bei ca. 167—170° ein. Dieselbe niedrig schmelzende Substanz schmilzt aber sofort restlos, wenn man sie plötzlich in ein Temperaturbad von 120—125° taucht, um bei dieser Temperatur allmählich wieder zu erstarren. 3) Niedrig schmelzendes Chlor-

hydrat wurde in die Trockenpistole (Luftkühler, kein Vakuum) gesteckt, die durch siedendes Xydol erhitzt war. Die Substanz schmolz unvollkommen, und erstarrte allmählich vollständig zu hochschmelzendem Chlorhydrat. Derart im Xyloldampf umgelagerte Proben verhalten sich beim Umkristallisieren wie unter c) beschrieben.

c) Verhalten beider Modifikationen beim Umkristallisieren:

1) 0,5 g hochschmelzendes Chlorhydrat der 1. Kristallisation (s. unter a) wurden aus 5 ccm Wasser von 50° umkristallisiert. Nach dem Erkalten ausgiebige Kristallisation in sehr feinkristalliner Form, Sm 112—116°. Durch Umkristallisieren des hochschmelzenden Chlorhydrats aus Wasser erhält man stets niedrig schmelzendes Produkt; letzteres bleibt unverändert, wenn man es bei Temperaturen bis zu 80° im Vakuum gewichtskonstant macht. — 2) 0,5 g hochschmelzendes Chlorhydrat (Sm 170—173°) wurden aus Aceton umkristallisiert; die Substanz mußte mit 7 ccm Aceton ca. 10 Min. gekocht werden. (Niedrig schmelzendes Chlorhydrat löst sich schon bei ca. 50° in der 6-fachen Acetonmenge.) Nach dem Erkalten setzte die Kristallisation sehr zögernd ein und blieb unvollständig: 0,2 g, Sm 173—175°. Die durch das Absaugen eingeengte acetonische Mutterlauge ließ beim Offenstehen über Nacht noch 0,1 g Salz ausfallen, das sich gut filtrieren ließ und wieder niedrig schmolz, nämlich bei 115—118°; bei einem 2. gleichen Versuch wurde die acetonische Mutterlauge sogleich abgedampft. Diesmal blieb Chlorhydrat vom Sm 165,5—169° zurück. 3) 0,5 g niedrig schmelzendes, aus Wasser umkristallisiertes Chlorhydrat (Sm 116—118°) wurde aus 3 ccm Aceton bei ca. 55° umkristallisiert. Es fiel nach dem Erkalten reichlich und recht grobkristallin aus. 0,4 g radial angeordnete Prismen mit schräg abgeflachter Spitze, Sm 117—120°.

d) Analytische Bestimmungen der beiden Chlorhydrate:

Durchführung der Cl-Bestimmung s. S. 22.

I. Aus Wasser umkristallisiert, im Exsikkator getrocknet, Sm 116—118°.

II. Aus Wasser umkristallisiert, im Xylol umgeschmolzen, bei Benzolhitze im Vakuum getrocknet, Sm 166—169°; für die C-, H- und N-Bestimmung vor dem Trocknen noch einmal aus Aceton umkristallisiert, Sm nunmehr 170°.

I. 1,0009 g Sbst.: 0,3646 g AgCl. — 0,1131 g Sbst.: 0,2882 g CO_2, 0,0365 g H_2O. — 0,1002 g Sbst.: 3,6 ccm N (21°, 750 mm). — II. 0,648 g Sbst.: 0,4062 g AgCl. — 0,1328 g Sbst.: (Dennstedt): 0,3306 g CO_2, 0,0665 g H_2O. — 0,2050 g Sbst.: 7,4 ccm N (12°, 740 mm).

$C_{23}H_{24}O_2NCl$. Ber. C 72,3, H 6,34, N 3,67, Cl 9,32
gef. I. C 69,5, H 3,61, N 4,11, Cl 9,02
gef. II C 67,9, H 5,60, N 4,07, Cl 9,44

Die Substanz verbrennt außerordentlich schwer.

e) Spaltung. Hierzu wurden die freien Basen verwendet, wie sie bei den Cl-Bestimmungen anfielen. Durchführung der Spaltung s. S. 25, 0,9 g freie Base ergaben dabei z. B. 0,6 g Aminoalkohol VII a (Theor. 0,63), Sm 88,5—90,5°, und 0,3 g Benzoesäure (Th. 0,32), Sm. 121—122°; Mischproben. Der Aminoalkohol kristallisierte in den für ihn typischen, radial angeordneten weißen Nädelchen.

II. p-Nitrobenzoesäureester des Dimethylaminoalkohols. (IX a).

a) p-Nitrobenzoesäureanhydrid.

1 Teil gut getrocknete p-Nitrobenzoesäure wird mit 2,5 Teilen frisch destillierten Essigsäureanhydrids unter $CaCl_2$-Verschluß 4 Stunden auf 170° erhitzt, und dann aus der homogenen Schmelze Essigsäure und überschüssiges Essigsäureanhydrid unter Zuhilfenahme des Vakuums abdestilliert. Die Destillation erfordert einige Sorgfalt. Bei Anwendung von 40 g Nitrobenzoesäure und 100 g Essigsäureanhydrid hat sich die Einhaltung folgender Destillationsbedingungen bewährt: Zuerst ¾ Stunden bei 620 mm und 170°, dann ½ Stunde bei 510—470 mm und 175—180°, schließlich 10 Min. bei 185—188° und 90 mm. Während dieser letzten 10 Minuten kündigt sich das Ende der Destillation dadurch an, daß Flüssigkeitsspritzer an den kälteren Teilen des Glases erstarren, und weiterhin die Masse vom Rande der Oberfläche her eine Kristallhaut zu bilden beginnt. Die beim Erkalten erstarrte graugelbe Masse wird gut gepulvert und aus Benzol umkristallisiert, worin sich das p-Nitrobenzoesäureanhydrid wenig löst und noch in der Hitze auskristallisiert. Blaßgelbliche Schuppen, Sm 189—191°. Aus 40 g Nitrobenzoesäure wurden bis zu 30 g Anhydrid erhalten (Theorie 37,8).

b) Darstellung des p-Nitrobenzoylderivats.

Aus z. B. 10 g Dimethylaminoalkohol und 14 g p-Nitrobenzoesäureanhydrid in der gleichen Weise wie bei der Benzoylierung angegeben, nur wird auf ca. 135—140° erwärmt. Beim Erkalten erstarrt die gelbrote Schmelze zu hartem, spröden Glas, das man durch Behandlen mit warmem Aceton (100—120 ccm) in Lösung bringt. Diese Lösung wird nun in Aether aufgenommen und genau so, wie die Rohschmelze bei der Darstellung der Benzoyl-dimethylbase nacheinander mit ca. 1%ger Sodalösung und ca. 1%iger Schwefelsäure behandelt; das vorhandene Aceton verteilt sich dabei auf die ätherische und wässrige Schicht, ohne irgendwie zu stören. Weiterbehandlung der Aetherauszüge wie gewöhnlich, Aether scharf absaugen.

Aus 10 g Dimethylaminoalkohol wurden erhalten: 7,1 g p-Nitrobenzoylbase IX a (Theorie 7,8 g), und 3,8 g Nitrobenzoesäure roh, Sm 234—238° (Th. 3,7 g).

Die Nitrobase IX a ist ein sehr viskoses, rotgelbes Oel, gut löslich in Methyl- und Aethylalkohol, Aether, Aceton, Benzol, Chloroform und Tetrachlormethan, wenig löslich in Petroläther, unlöslich in Wasser.

Chlorhydrat. Die nicht zu konzentrierte acetonische Lösung der Base läßt man zu überschüssiger, verdünnter Salzsäure zutropfen; unter beträchtlicher Erwärmung scheidet sich ein sehr feinkristalliner Niederschlag ab; Fällung erst nach dem Erkalten vollständig. Wird am besten aus 75%igem Alkohol umkristallisiert (ca. 10 ccm für 1 g Sbst.); gelbstichig-weiße Substanz, Sm 228—229,5°.

Zur Chlorbestimmung wurde 1 g Chlorhydrat in 200 ccm Wasser von maximal 80° gelöst, nach dem Erkalten mit Methylatlösung gefällt und ausgeäthert. Weitere Aufarbeitung der wässrig-alkalischen Lauge, wie auf S. 22.

1,0000 g Sbst.: 0,3331 g AgCl.

$C_{23}H_{23}O_4N_2Cl$. Ber. Cl 8,32, gef. 8,25.

Elementaranalysen nach Dennstedt. I. 0,1278 g Sbst.: 0,3058 g CO_2, 0,0583 g H_2O. — II. 0,1379 g Sbst.: 0,3284 g CO_2, 0,0640 g H_2O. — 0,1396 g Sbst.: 8,5 ccm N (23°, 753 mm).

$C_{23}H_{23}O_4N_2Cl$. Ber. C 64,70, H 5,44, N 6,56,
gef. I C 65,26, H 5,10, N 6,95,
gef. II C 64,95, H 5,20, — —

Die Substanz ist schwer verbrennbar.

Das Chlorhydrat der p-Nitrobenzoylbase a ist in der Kälte fast unlöslich in Wasser und Alkohol; beim Erhitzen in Wasser leichter löslich als in Alkohol, in 60%igem Alkohol leichter als in 80%igem; beim Abkühlen fällt es nach einiger Zeit aus Alkohol wieder aus, aus Wasser nicht. Die wässrige Lösung ist durch verdünnte Salzsäure fällbar.

Kocht man das Chlorhydrat auch nur ganz kurz auf, so trübt sich die Lösung und läßt p-Nitrobenzoesäure ausfallen; es tritt also leicht Verseifung ein. Will man z. B. 1 g Chlorhydrat in Wasser lösen, so muß man es in 100 ccm Wasser bis auf 80° erwärmen. Kühlt man von dieser Temperatur rasch ab, so bleibt das Chlorhydrat im großen ganzen intakt, aber auch in diesem Falle konnte bei der Aufarbeitung 0,1 g p-Nitrobenzoesäure nachgewiesen werden. Um die Nitrobase aus dem Chlorhydrat in Freiheit zu setzen, schüttelt man das Salz mit verd. Sodalösung und Aether durch, und behandelt ungelöst bleibende Substanzreste für sich gesondert. Nach diesem Verfahren wird Verseifung gänzlich vermieden.

Spaltung. Zur erkalteten Lösung von 1 g Chlorhydrat in 100 ccm Wasser werden etwa 20 ccm 5%ige Na-Methylatlösung hinzugefügt und die Fällung durch Alkohol-Zusatz wieder beseitigt. Dann wird der Alkohol auf dem Wasserbad vollständig abgedampft, aus der zurückbleibenden wässrigen, milchig-trüben Flüssigkeit der Aminoalkohol mit Aether ausgezogen und wie S. 21 angegeben, isoliert. Die wässrige Lauge wird angesäuert, die p-Nitrobenzoesäure wegen der geringen Menge am besten mittels Aether isoliert.

Erhalten aus 1 g Chlorhydrat: 0,47 g Aminoalkohol a, Sm 91—94° (Sint. 90°); Theorie 0,5 g — und 0,3 g p-Nitrobenzoesäure, Sm 237—238°, Sint. 235°; Theorie 0,39 g.

III. p-Aminobenzoesäureester des Dimethylaminoalkohols. (X a).

70 ccm Eisessig werden mit 70—80 ccm Wasser vermischt, 60 g Zn-Staub hinzugefügt, dann drückt man nötigenfalls die Temperatur auf ung. 15° herab und läßt innerhalb 10 Min. unter dauerndem Schütteln und Schwenken eine Auflösung von 15 g der p-Nitrobenzoylbase a in 60 ccm Eisessig zur Reduktionsmischung fließen. Zugleich hält man die Temperatur der Reaktionsmischung auf 30—35°, wozu öfteres Eintauchen in Eiswasser erforderlich ist. Während des Zufließenlassens

verfärbt sich die überstehende Flüssigkeit bräunlich, wird nach beendetem Zufließen blaß gelblich. Steigt die Temperatur nicht mehr an, so wird vom Zink abgesaugt, das blaßgelbe Filtrat in einem großen Scheidetrichter mit 400 ccm Wasser und einigen 100 ccm Aether versetzt, und die Essigsäure durch Zugabe von festem Natriumbikarbonat abgestumpft (ca. 190 g erforderlich); dann zieht man so oft mit Aether aus, bis die letzte Aetherportion farblos erscheint. Wegen der geringen Aetherlöslichkeit der Aminobenzoylbase a darf man mit Aether nicht sparen. Nun werden die vereinigten Aetherauszüge für sich mit 3%-iger Sodalösung ausgeschüttelt. Beim Stehen verfärbt sich der anfänglich blaß bräunlich-gelbe Aetherauszug leuchtend rötlichgelb. Zur Isolierung der Base wurde er zuerst auf $^1/_4$—$^1/_5$ seines Anfangsvolumens heruntergedampft, hierauf noch möglichst warm in einen kleineren Kolben gegossen, und der Aether bis zur Bildung eines nicht zu dicken Kristallbreies eingedampft. Erhalten 12,2 g p-Aminobenzoylbase a als fleischfarbige Kristallmasse, Sm zwischen 140—145°. Löst sich ziemlich gut in Benzol, Aethyl- und Methylalkohol, mäßig in Aether, schwer in Petroläther, ist unlöslich in Wasser, leicht löslich in verd. Salzsäure wie auch in anderen Säuren; wurde aus Benzol (4—5 ccm für 1 g) umkristallisiert; dieses Lösungsmittel hält die rote Verfärbung hervorrufende Verunreinigung am besten zurück; dieselbe kristallisiert nicht und blieb beim Aufarbeiten der benzolischen Mutterlaugen schließlich als rote Schmiere zurück. Bei weiterer Umkristallisation erhält man rein weiße Base, die bei 146—147,5° schmilzt. Im Mikroskop sind kleine, kurze Nädelchen (Stäbchen) erkennbar. Aus dem Eindampfrückstand der Mutterlauge kann man durch Verreiben mit etwas Aether und Stehenlassen über Nacht eine 2. Kristallisation von geringerer Reinheit erhalten.

0,1254 g Sbst.: 0,3523 g CO_2, 0,0792 g H_2O. — 0,1928 g Sbst.: 13,1 ccm N (21°, 751 m).

$C_{23}H_{24}O_2N_2$. Ber. C 76,60, H 6,77, N 7,76;
gef. C 76,62, H 7,07, N 7,80.

Die Darstellung von Salzen der Aminobenzoylbase X a bereitete anfangs große Schwierigkeiten, weil nach den bisherigen Methoden keine kristallisierten Salze zu erhalten waren; überschüssige Säure hält die Substanz in Lösung. Arbeitet man aber mit Salzsäure von bekanntem Gehalt und

setzt sie innerhalb der Grenzen von 1—2 Aequivalenten zu, so kristallisiert ein Monochlorhydrat der Base aus; löst man dasselbe in einem weiteren Aequivalent verdünnter Salzsäure, so scheidet es sich wieder unverändert ab. Ganz ähnlich liegen die Bildungs- und Löslichkeitsverhältnisse beim Sulfat, Bromhydrat und Nitrat.

Aus ätherischer Lösung läßt sich kein Benzoat, wohl aber ein kristallisiertes Pikrat darstellen; dieses ist jedoch in pharmakologischer Beziehung nicht von Interesse und wurde nicht weiter verfolgt.

Chlorhydrat. Verwendet wurden 1—2 Aequivalente n/1-Salzsäure, verdünnt mit dem 2-fachen Volumen Wasser. In 2 Aequivalenten n/1-Salzsäure ist das Salz recht gut löslich; erst auf Wasserzugabe erfolgt reichliche Fällung. Man versetzt daher die Base mit der nach diesen Grundsätzen bemessenen Säuremenge und erwärmt, bis klare Lösung eintritt; beim Erkalten setzt bald Kristallisation ein, die man durch Kühlung in Eiswasser vollständig macht. Weiße, ziemlich feinkristalline Substanz, leicht löslich in verdünnten Säuren, schwer löslich in kaltem Wasser und kaltem Alkohol, unlöslich natürlich in Benzol und Aether. Der Schmelzpunkt — richtiger Zersetzungspunkt — liegt unscharf zwischen 130—150° (erste Veränderung bald oberhalb 120°) und ist wegen Bläschenbildung schwer nach oben hin zu begrenzen. Die gelbliche Mutterlauge des rohen Chlorhydrats reagiert sauer und färbt Holzschliffpapier intensiv ockergelb (Reaktion auf p-Aminobenzoesäure); offenbar also geringe Spaltung. Sie ist für die Reinheit des Chlorhydrats ohne Bedeutung, da auch das leicht lösliche Chlorhydrat des Aminoalkohls VII a in Lösung bleibt. Freier Aminoalkohol als Beimengung des Chlorhydrats war durch Extraktion desselben mit Aether nicht nachweisbar. Umkristallisation aus der 10-fachen Menge Wasser von 60—65°; das beim Erkalten der gelblichen Lösung ausgeschiedene Salz wird wie das Rohprodukt behandelt. Mutterlauge stets blaßgelb und schwach sauer, keine Gelbfärbung von Papier. Schmelzpunktverhältnisse dieselben wie beim Rohprodukt.

Um das Chlorhydrat mehrere Tage in Lösung zu halten, bedarf es der 170-fachen Menge Wassers, oder der 150-fachen Menge 1%-igen Alkohols. Sehr merkwürdig ist folgendes: Fügt man zur trüben Lösung des Chlorhydrats, wie man sie

erhält, wenn man es in der Kälte mit einer zur Lösung nicht ganz genügenden Menge Wasser schüttelt, eine Spur Aether hinzu (etwa 2 Tropfen auf 50 ccm) und schüttelt, so wird die Lösung klar; bei Verwendung von mehr Aether erhält man 2 klare Flüssigkeitsschichten. Läßt man die abgetrennte Aetherschicht verdunsten, so bleibt keinerlei Rückstand zurück. Man muß wohl annehmen, daß es sich hier um eine reine Oberflächenerscheinung handelt.

Das Chlorhydrat wurde zur Analyse in der Trockenpistole bei Benzolhitze gewichtskonstant gemacht. Wegen seiner hygroskopischen Eigenschaft muß es bei genauen Wägungen verschlossen gewogen werden. Das so behandelte Chlorhydrat hat nun einen verhältnismäßig klaren, scharfen Schmelz- bezw. Zersetzungspunkt: beginnt bei 127° zu sintern und zu schmelzen, klare (nicht durch Bläschen getrübte) Schmelze bei 132° (ein andermal Sm 131—136°).

Wasseraufnahme an der Luft: Eine Probe des bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Salzes wurde flach ausgebreitet über Nacht offen stehen gelassen, gewogen und bei 80° im Vakuum wieder gewichtskonstant gemacht.

0,3940 g Sbst.: Gewichtsabnahme 0,0134 g = 3,41%;
Ber. für $C_{23}H_{25}O_2N^2Cl + 1\ H^2O$ = 4,35%.

Cl-Bestimmung: Die Einwage wurde im Scheidetrichter mit Wasser, Aether und Methylatlösung geschüttelt bis 2 klare Schichten vorhanden waren. Aus der wässrig-alkalischen Lauge wurde nun in gewohnter Weise das Chlor als AgCl gefällt und bestimmt.

Darstellungsart	Einwage in g	gef. AgCl in g	= % Cl
1) Base + 1 Mol HCl	0,9194	0,3098	8,32
2) Base + 1 Mol HCl	1.0482	0,3548	8,38
3) Chlorhydrat + 1 Mol HCl	0,2019	0,0741	9,15
4) Base + 1 Mol HCl	0,5347	0,1846	8,56
5) Base + 2 Mol HCl	0,4620	0,1606	8,61

Ber. für $C_{23}H_{24}O_2N_2$ + 1 HCl Cl 8,96,
Ber. für $C_{23}H_{24}O_2N_2$ + 2 HCl Cl 16,4.

Merkwürdig ist eine gewisse umgekehrte Proportionalität zwischen Größe der Einwage und Höhe des gefundenen Cl-Wertes.

Es ist nicht möglich gewesen, von dem Chlorhydrat stimmende Elementaranalysen zu erhalten; vgl. auch die Erfahrungen beim Chlorhydrat des benzoylierten Dimethylaminoalkohols S. 28.

I. 0,1228 g Sbst.: 0,2946 g CO_2, 0,0634 g H_2O. — II. 0,1321 g Sbst.: 0,3114 g CO_2, 0,0736 g H_2O. — 0,1231 g Sbst.: 7,3 ccm N (18°, 745 mm).

$N_2Cl.\ C_{23}H_{25}O_2$ Ber. C 69,60, H 6,35, N 7,06,
gef. I C 65,43, H 5,77, N 6,82,
gef. II C 64,29, H 6,23, — —

Spaltung der aus dem Chlorhydrat in Freiheit gesetzten p-Aminobenzoylbase X a.

Verfahren genau so wie beim Nitrobenzoylderivat, bezw. dessen Chlorhydrat (s. S. 30). Zur Isolierung der p-Amidobenzoesäure[13] wurde die wässrig-alkalische Lauge mit 10%-iger Salzsäure angesäuert (starke Farbreaktion auf Holzschliff), dann mit Ammoniak übersättigt und in einer Porzellanschale auf dem Wasserbad zur Trockene eingedampft. Der rötlichgelbe Eindampfrückstand wurde getrocknet, gepulvert und mit siedendem Aether ausgezogen. Der abdekantierte und filtrierte Aetherauszug lieferte 0,3 g festen, ziegelroten Rückstand, Sm 183—185°, Tröpfchen 178°, Sintern 180°; also unreine p-Aminobenzoesäure. Aus 14 ccm heißen Wassers kristallisierte sie teils beim Erkalten in bräunlichen, flachen Blättchen, teils beim Stehen über Nacht in schön ausgebildeten, feuerroten Rhomboedern aus. Die Aminobenzoesäure konnte bei nochmaliger Umkristallisation in den für sie typischen, filzigen, dünnen Nädelchen erhalten werden. Schmelzpunkte: Blättchenförmige Kristalle: Tröpfchen 176°, Sm 183—185° ohne Sintern. — Amidobenzoesäure in Rhomboedern (einzeln ausgeklaubt): Sm 184—186°, kein Sintern. Mischproben mit nadelig-filziger Amidobenzoesäure ergaben ganz geringe Sm-Depressionen, wahrscheinlich infolge der verschiedenen Kristallformen.

Erhalten aus 0,8 g Aminobenzoylbase 0,3 g Aminobenzoesäure (Theor. 0,31) und 0,5 g Aminoalkohol (Theor. 0,56 g).

G. Acylierung des Diäthylaminoalkohols.

I) Benzoesäureester desselben. (VIII b).

Darstellungsverfahren das gleiche wie in der Dimethylreihe (s. S. 25) ohne irgendwelche Abweichungen.

13) Färbt Holzschliff enthaltendes Papier intensiv ockergelb.

Aus 6 g Diäthylaminoalkohol und 5,3 g Benzoesäureanhydrid wurden erhalten: 1) 7g benzoylierte Base (Theor. 8,3), viskoses, gelbliches Oel; — 2) 1,5 g unverändertes Benzoesäureanhydrid, Sm 40—44°; — 3) 2,1 g Benzoesäure (Theor. 2,85 g), Sm 121—123°.

Spaltung: 2 g Benzoylbase wurden wie auf S. 25 beschrieben, gespalten. Ergebnis: 1,5 g Diäthylaminoalkohol als blaßgelbliches Oel (Theor. 1,45 g), und 0,45 g Benzoesäure (Th. 0,65). Sm 121—122°.

Kristallisierte Salze konnten nach den bisher angewandten Methoden nicht erhalten werden. Folgende Versuche wurden ausgeführt:

1) Benzoat: Aequivalente Mengen der Base und von Benzoesäure wurden in Aether zusammengegossen. Keine Abscheidung, auch nicht nach längerem Stehen und teilweisem Abdunsten des Aethers.

2) Pikrat: Die ätherische Lösung der Base gibt mit ätherischer Pikrinsäurelösung einen öligen, nicht kristallisierenden Niederschlag.

3) Chlorhydrat: Die ätherische Lösung der Base gibt mit ätherischer Salzsäure einen weißen, zähkleistrigen Niederschlag, der sowohl unter Aether, wie auch an der Luft zerfließt. Eine Probe der Base wurde mit wässriger, verdünnter Salzsäure verrieben. Es entstand eine ölige Suspension, die beim Erwärmen in Lösung ging und beim Abkühlen wieder ölig ausfiel.

4) Sulfat: Eine Probe der Base wurde in möglichst wenig Alkohol aufgenommen, diese Lösung mit einer Mischung von wenigen Tropfen konz. Schwefelsäure in Alkohol versetzt: keine Fällung. Ein Teil der Lösung wurde mit Aether verdünnt, wobei lediglich eine leichte Trübung entstand.

II. p-Nitrobenzoesäureester des Diäthylaminoalkohols (IX b).

Die Acylierungsmethode weicht in nichts von der Darstellungsweise der Nitrobenzoyl-dimethylbase ab (s. hierzu S. 25 sowie S. 29). Aus 10 g Diäthylaminoalkohol wurden 13,7—17,8 g rohe Nitrobase b (Th. 15,5) als rotgelbes, dickes Oel erhalten, sowie 6,3—6,5 g Nitrobenzoesäure (Theor. 6,3).

Die Nitrobase löst sich gut in Alkohol, Aceton, Benzol, Aether, Choroform und Tetrachlormethan; schwerer löslich

in Petroläther unter gleichzeitiger Abscheidung einer geringen Menge flockiger Substanz, unlöslich in Wasser.

Die Rohbase kristallisiert innerhalb von ca. 1 Woche teilweise und bildet dann eine schmierige, gelbbraune Kristallmasse von nicht erkennbarer Kristallform und enthält hartnäckig ölige Substanz eingeschlossen. Verreibt man aber die Schmiere in wenig kaltem Alkohol (wobei sie sich allmählich vollständig löst) und läßt man mit etwas fester Substanz angeimpft stehen, so kristallisiert die Substanz bis zum nächsten Tag in fester, brauchbarer Konsistenz aus, läßt sich gut auf Ton abpressen und in Schmelzpunktröhrchen einfüllen; Sm 50—52,5°, Sintern 47°. Besser wird die Rohbase über das Chlorhydrat gereinigt.

Chlorhydrat der p-Nitrobenzoyl-base b.

Wird durch Versetzen der alkoholischen Lösung der Nitrobase (2—3 ccm für 1g Sbst.) mit alkoholischer Salzsäure dargestellt; bald setzt Kristallisation ein; nach ½—1 Stunde ist die Masse zu einem steifen, gelblich-weißen Kristallbrei erstarrt, der nun abgesaugt und gut mit eisgekühltem Alkohol, hierauf mit Aether nachgewaschen und getrocknet wird. Die gelbliche, saure Mutterlauge läßt beim Stehen allmählich weitere, weniger rein aussehende Kristalle fallen. Aus 8 g roher Nitrobase wurden so 6,5 g rohes Chlorhydrat erhalten. Sm 196—198°, Sintern bei 193°.

Das Chlorhydrat wird aus ca. 60° heißem Alkohol (10 ccm pro 1 g Sbst.) umkristallisiert. Sm 197—198,5°, Sintern meistens bei 195° (nach Trocknung bis 80° im Vakuum kein Sintern). Das Chlorhydrat ist leicht gelblich verfärbt, nach dem Pulvern erscheint es rein weiß.

Das Salz löst sich in der Wärme gut in Wasser, Alkohol und Aceton (das Chlorhydrat der Nitrobenzoylbase a ist acetonunlöslich), weniger gut in kaltem Alkohol, in kaltem Wasser äußerst schwer; unlöslich in Aether.

Zur Analyse wurde das Chlorhydrat im Vakuum bei 80° gewichtskonstant gemacht; es hat nur geringe hygroskopische Eigenschaften.

0,1200 g Sbst.: 0,2912 g CO_2, 0,0646 g H_2O. — 0,2100 g Sbst. 11,2 ccm N (18°, 754 mm). — 0,9987 g Sbst.:[14] 0,3204 g AgCl.

$C_{25}H_{27}O_4N_2Cl$ Ber. C 65,95, H 6,01, N 6,16, Cl 7,82,
gef. C 66,18, H 6,02, N 6,17, Cl 7,94.

14) Ueber Behandlung der Einwage zur Chlorbestimmung s. den ersten Teil vom folgenden Absatz sowie S. 28 und 21.

Aus dem Chlorhydrat der Base IX b läßt sich das Amid bequem dadurch in freier Form gewinnen, daß man es in Methylenchlorid mit 10%iger Natronlauge und Äther schüttelt. Hierbei verschwindet die Base aus der wäßrigen Schicht vollkommen, während das Amid in das Chlorhydrat der Base IX a und Zeit und Gestalt einordnete. Die aus dem Äthylenamid gewonnene Base kristallisiert schon nach wenigen Stunden in radial zu Drusen angeordneten Kristallen, während das beiden Aminoalkoholen und ist nach ca. 1 Woche vollständig durchkristallisiert; gelbbraune Kristallmasse vom partialmolekularen Gewicht. Sm. 92—93,5°. Smilzen bei 95°, ist recht gut aus heißem Petroläther (2 g in 25 ccm) umkristallisierbar. Die gelbe Farbe des Produkts läßt sich durch Erwärmen mit Tierkohle nicht beseitigen. Nach Einengen der Lösung auf etwa ½—¼ des Volumens setzt allmählich Kristallisation ein. Gelbstichig weiße, zentrisch verwachsene Nadeln, Sm. 95—97°. Die über Nacht eingeleitete Mutterlauge gibt nochmals noch eine 2. Kristallisation von mehr gelbstichiger Beschaffenheit, man gießt davon die überstehende Flüssigkeit ab, wäscht mit stark eingekühltem Petroläther nach und trocknet die im Kolben befindliche Substanz im Vakuum. Kleine weiße Prismen, Sm. 95—96,5°, Smilzen bei 98°. Auch sehen wie die Hauptkristallisation. Kontrahiert Sm. 95—97°.

0,1435 g Subst.: 8,6 ccm N_2 (20°, 742 mm). — 0,1232 g Subst.: 0,3233 g CO_2, 0,0836 g H_2O.

$C_{18}H_{20}O_2N_2$ Ber. C 71,73 H 6,27 N 8,70
Gef. C 71,57 H 5,72 N 6,87

Spaltung. Verwendet wurde die gelegentlich der Chlorbestimmung des Chlorhydrats anfallende reine Substanz, 0,9 g. Durchführung wie in 30 angegeben. Ergebnis: 0,3 g Nitrobenzoesäure (Theorie 0,36), Sm. 236—237°, Smilzen 232°. — und 0,5 g (Th. 0,59) Aminoalkohol: ein gelbes Öl, wovon eine Probe in das benzoesaure Salz übergeführt wurde.

III. p-Aminobenzoylester des Diäthylaminoäthylalkohols (X b)

Die Reduktion mit Zinnstaub und Salzsäure geht genau so vor sich wie bei dem entsprechenden Dimethylderivat (s. I 3b), nur kommt man in vorliegendem Fall mit weniger Äther aus. Der Ausschüttung aus 6,7 g reduzierter Nitrobase

wurde auf ca. 10—15 ccm eingedampft, über Nacht in die Kälte gestellt, wobei reichliche Kristallisation eintrat; Kristallform nicht erkennbar. Nun wurde das Ganze mit einem Gemisch von 1 Teil Aether mit 1 Teil Petroläther (Fraktion 40—60°) auf etwa das doppelte Volumen gebracht, aufgerührt, abgesaugt, und die Kristallmasse mit dem gleichen Aether-Petroläthergemisch gewaschen. Zur Reinigung wird die Rohbase in Aether (20 ccm auf 1 g Sbst.) gelöst, von geringer Menge flockiger Substanz abfiltriert, — die rötlichgelbe Verfärbung läßt sich mittels Tierkohlebehandlung nicht beheben — das Filtrat mit dem gleichen Volumen Petroläther versetzt und in die Kälte gestellt. Tags darauf war an der Glaswandung eine geringe Menge roter, fester Substanz in kleinen Pünktchen ausgeschieden, die isoliert und getrocknet bei 188—191° geschmolzen. Davon wurde abgegossen und ein 2. Mal mit Petroläther auf das doppelte Volumen gebracht (nunmehr 1 Teil Aether: 3 Teilen Petroläther). Gegen Schluß des Petrolätherzusatzes wird ein Teil der Substanz ölig gefällt, nach ca. ½-stündigem Stehenlassen in der Kälte von dem nunmehr halberstarrten Oel abgegossen, und die Lösung über Nacht in Kältemischung gestellt. Offensichtlich unvollständige Kristallisation in Form von weißlichen, wenig verfärbten, an der Glaswandung haftenden Pünktchen. Die klare, überstehende Flüssigkeit wurde abgegossen, die zurückbleibende feste Substanz mit in Kältemischung gekühlter Mischung von 1 Teil Aether und 3 Teilen Petroläther mehrmals gewaschen, im Exsikkator evakuiert und dann herausgekratzt; hat elektrische Eigenschaften und das fahle Aussehen von Sandkörnchen; gepulvert erschien sie fast weiß.

Ausbeute von 6,7 g Nitrobenzoylbase b 4,3 rohe reduzierte Base (Theorie 6,2), aus 1 g Rohbase 0,5 g umkristallisierte Base. Aus den Mutterlaugen wurden durch Einengen oder Abdampfen zur Trockne und neuerliche Behandlung, wie oben angegeben, weitere Kristallisationen von nicht viel schlechterem Sm erhalten; nur die Mutterlaugen der Rohbasen ergaben schließlich rote, schmierige Rückstände, aus welchen sich keine kristallisierte Substanz mehr isolieren ließ. Die Schmelzpunkte waren sehr ungleich, selbst innerhalb derselben Reinigungsstufen; es kam sogar mehr als einmal vor, daß Umkristallisation zu schlechteren Schmelzpunkten führte. Die häufigste Schmelzpunktslage war: Tröpfchen bei 94°, Sin-

tern ab 97 oder 99°, Schmelzbeginn 104°, trübe Schmelze 107 bis 108°, klar bei 110°. Der beste Sm lag bei 112—114°, Sintern bei 110°.

Die Aminobenzoylbase X b ist gut löslich in fast allen in Betracht kommenden organ. Lösungsmitteln; nur in Petroläther und Wasser ist sie so gut wie unlöslich. Es konnte kein Lösungsmittel gefunden werden, worin die Base innerhalb größerer Temperaturunterschiede wesentlich verschiedene Löslichkeit aufweist; ließ sich daher nicht umkristallisieren.

Die Analyse dieser Base gab keine stimmende Werte, letztere ist — wie die vorhergehenden — äußerst schwer verbrennlich. 0,1236 g Sbst.: 0,3484 g CO_2, 0,0720 g H_2O. — 0,1404 g Sbst.: 7,8 ccm N (20°, 753 mm).

$C_{25}H_{28}O_2N_2$ Ber. C 77,25, H 7,29, N 7,22,
gef. C 76,88, H 6,52, N 6,41.

Versuche, aus wässriger oder alkoholischer Lösung ein kristallisiertes Salz dieser Base zu erhalten, schlugen sämtlich fehl. Aus ätherischer Lösung konnte ein Oxalat[15] und das Chlorhydrat kristallin gefällt werden. Leider war es unmöglich, diese Salze irgendwie umzukristallisieren. In Wasser und Alkohol sind sie leicht löslich, in den übrigen organischen Lösungsmitteln ganz unlöslich, beim Erhitzen fließen sie darin mit bräunlicher Farbe zusammen, nur das Oxalat bleibt in siedendem Aether unverändert weiß und kristallin. Versetzt man die alkoholische Lösung dieser Salze mit Aether, so erhält man nur eine ölige, nicht kristallisierende Fällung.

Oxalat. Die ätherischen Lösungen von 0,1 g wasserfreier Oxalsäure (½ Mol) und 0,6 g Base (nicht ganz 1 Mol) gaben beim Zusammengießen weiße kristalline Fällung, die keine hygroskopischen Eigenschaften zeigte. Sm ganz unklar zwischen ca. 90—140°. Aus dem Oxalat wurde die freie Base mittels 1%-iger Sodalösung und Schütteln mit Aether wieder in Freiheit gesetzt, Sm 104—110°, Sintern bei 94°.

Chlorhydrat. Darstellung s. vorletzter Absatz. Rotstichig weiße, ziemlich feinkristalline Substanz. Sm zwischen 117—170°, sintert von ca. 100° an; an der Luft hygroskopisch, hält sich unter Aether gut. Zur Cl-Bestimmung wurde bei Benzolhitze im Vakuum gewichtskonstant gemacht, hierauf Sm ca. 147—160°, Sintern von 137° an.

15) Von den beiden Aminogruppen der Base betätigt sich nur die alkylierte Gruppe mit Sicherheit salzblidend.

0,8122 g Sbst.: 0,4290 g AgCl.

$C_{25}H_{28}O_2N_2$ + 1 HCl Ber. Cl 8,37,

$C_{25}H_{28}O_2N_2$ + 2 HCl Ber. Cl 15,4; gef. Cl 13,07.

Spaltung. Die nach der Cl-Bestimmung anfallende freie Base wurde in der üblichen Weise gespalten (s. S. 30 und 34), und daraus Diäthylaminoalkohol und p-Aminobenzoesäure einwandfrei isoliert (ersterer als benzoesaures Salz nachgewiesen).

Teil B.

Ueber die Darstellung einiger neuer β-Alkyl-hydroxylamine.

Theoretisches.

I.

Rosenthal, Wislicki und Kollek gingen bei ihrer Arbeit[1] von der ihnen bekannten Tatsache aus, daß eine ganze Reihe von Hydroxylaminderivaten — genauer β-Alkylhydroxylaminen RHN·OH — Blutgifte von ganz spezifischer Wirkung sind, indem sie — in geeigneter Weise beigebracht — Krankheitserscheinungen hervorrufen, welche mit dem Krankheitsbild der perniziösen Anämie des Menschen in auffallender Weise übereinstimmen. Des weiteren lag im Bereich chemischer Möglichkeit, daß der tierische Organismus selbst imstande ist, sich solche Blutgifte zu schaffen, sei es durch Reduktion von Nitroverbindungen oder Oxydation primärer Amine, wobei die entsprechenden, (selbst wenn nur intermediär gebildeten) Hydroxylamine zur oben gekennzeichneten Wirkung gelangen könnten. Der 2. Fall — Oxydation der NH_2-Gruppe — vollzieht sich in der Leber, wofür die Verfasser einen überzeugenden Versuch von Lipschitz anführen: Ein Gemisch von Hundeblut und Anilin läßt auch nach Stunden keine Veränderung erkennen, während die mit einem Gemisch von Hundeblut und sehr verdünntem Anilin durchströmte überlebende Hundeleber binnen kurzem starke Methämoglobin-Bildung verursachte; das blutindifferente Amin (Anilin) hat sich dabei in ein schweres Blutgift verwandelt, das als β-Phenylhydroxylamin erkannt wurde.

Da nun die funktionellen Beziehungen zwischen Leber und Eiweißabbau bekannt sind, legten sich Rosenthal und seine Mitarbeiter die Frage vor, ob nicht auch den proteinogenen Aminosäuren und Aminen Hydroxylaminderivate entsprechen, die stark anämisierende Blutgifte sind. Es ergab sich, daß die Wirkung auf das Blut keine allgemeine Eigenschaft von Hydroxylaminen zu sein scheint, sondern daß sie in hohem Grade von der Natur des an der Stickstoffgruppe sitzenden Radikals abhängt. So sind nach Verfassern Hydroxylamin, Benzylhydroxylamin und Oxyharnstoff Blutgifte,

1) Siehe S. 5, Anm.; über die einschlägige Literatur siehe die zitierte Arbeit.

die Erscheinungen ähnlich der perniziösen Anämie erzeugen, Methylhydroxylamin dagegen ist ungiftig, während Phenylhydroxylamin zwar ein Blutgift ist, aber andere typische Erscheinungen hervorruft.

Bei den obenerwähnten Versuchen prüften Rosenthal, Wislicki und Kollek unter anderem auch das N-Oxyalanin (I), und hätten gern aus den soeben besprochenen Gründen das ihm nach CO_2-Abspaltung entsprechende β-Phenyläthylhydroxylamin (II) untersucht, welches jedoch bisher noch nicht bekannt war.

I $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH(NHOH) \cdot COOH$

II $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2$ NHOH

Diese Verbindung darzustellen, war die erste Aufgabe der vorliegenden Arbeit. Nachdem dies geglückt war, konnte daran gegangen werden, auch andere, wirksamen biogenen Aminen entsprechende Hydroxylamine in den Kreis der Betrachtung zu ziehen. Zunächst wurde an im Kern hydroxylierte Abkömmlinge des Phenyläthylhydroxylamins gedacht, also an das 4-Oxy- bezw. 3,4-Dioxyderivat. Ersteres (III) ist durch seine genetischen Beziehungen zum Tyrosin (V) und Tyramin (IV) für das von Rosenthal und seinen Mitarbeitern behandelte Problem von besonderem Interesse. Auch dieses Hydroxylaminderivat konnte erhalten werden.

III (p) $HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NHOH$

IV $HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$

V $HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH$

Beide dargestellten Substanzen lassen lich als β-substituierte N-Aethylhydroxylamine auffassen, mit Phenyl bezw. p-Oxyphenyl als Substituent. Es war nun notwendig zu prüfen, ob und in welcher Weise eine aliphatische Verlängerung des Aethylrestes die Eigenschaften der Gesamtverbindung ändert. Aus diesem Gedankengang heraus wurde die synthetische Arbeit noch auf das n-Butyl-β-hydroxylamin (VI) ausgedehnt, also ein in β-Stellung äthyliertes Aethylhydroxylamin.

II.

Die Alkylierung des Hydroxylamins (NH_2OH) kann theoretisch zu folgenden Derivaten führen:

$RHN \cdot OH$ N- oder β-(Mono-)Alkylhydroxylamin,

$H_2N \cdot OR$ O- „ α- „

$R_2N{\cdot}OH$ N,N- oder β-Dialkylhydroxylamin,
$RHN{\cdot}OR$ O,N- „ α- „
$R_2N{\cdot}OR$ Trialkylhydroxylamin,
$R_3N{:}O$ Trialkylaminoxyd.

Statt Trialkylhydroxylamine erhält man häufig die entsprechenden Aminoyde. Um zu Verbindungen solcher Art zu gelangen, stehen prinzipiell 2 Möglichkeiten offen; entweder Oxydation bezw. Reduktion geeigneter Stickstoffkörper, welche die Radikale R schon enthalten, zum Hydroxylaminderivat — oder die Alkylierung von Hydroxylamin oder solcher ihm verwandter Verbindungen, aus welchen sich nach erfolgter Alkylierung Alkylderivate des Hydroxylamins ohne Schwierigkeiten abspalten lassen.[2]

Unter der ersten dieser beiden Möglichkeiten spielt die Oxydation der Aminogruppe zum Hydroxylaminderivat bisher eine ganz untergeordnete Rolle bei der Darstellung aliphatischer oder fettaromatischer Alkylhydroxylamine. So erhielt Gambarjan[3] durch Einwirkung von Benzoylperoxyd auf Diäthylamin und Di-isobutylamin O-Benzoyl-N, N-diäthyl- (bezw. -diisobutyl-)hydroxylamin $R_2N{\cdot}O{\cdot}CO{\cdot}C_6H_5$; Dunstan und Goulding[4] sowie Mamlock und Wolffenstein[5] stellten β-Dipropylhydroxylamin dar durch Oxydation von Dipropylamin mit 6- (D. u. G.) bezw. 2,5%-igem (M. u. W.) H_2O_2; letztere Autoren erhielten in gleicher Weise aus Tripropylamin Tripropylaminoxyd. — In diesem Zusammenhang ist auch zu erwähnen, daß nach Bamberger[6] Amine vom Typus $R{\cdot}CH_2{\cdot}NH_2$ durch Sulfomonopersäure (Caro'sche Säure) bis zur Hydroxamsäure oxydiert werden, aus welcher Hydroxylaminderivate darstellbar sind (s. S. 47). Nach demselben Autor[7] lassen sich ebenso wie Anilin und seine Homologen $Ar{\cdot}NH_2$ auch solche aliphatische, primäre Amine mittels Caro'scher Säure direkt zum N-substituierten Hydroxylamin oxydieren, bei welchen die NH_2-Gruppe an einem tertiären Kohlenstoffatom sitzt. Bamberger konnte die betreffenden Alkylhydroxylamine je-

2) Um nicht zu weit abzukommen, soll von rein aromatischen Hydroxylaminderivaten nicht die Rede sein, sondern nur von Verbindungen mit aliphatisch gebundenem Hydroxylaminstickstoff.
3) Ber. 58 (1925) 1775.
4) Soc. 75 (1899) 1010.
5) Ber. 33 (1900) 159.
6) Ber. 36 (1903) 710—714.
7) Ber. 36 (1903) 685.

doch nach diesem Verfahren nicht isolieren, sondern nur ihr Vorhandensein nachweisen.

Die Methoden, die durch Reduktion von Stickstoff-Sauerstoffverbindungen zu Hydroxylaminen führen, sind schon zahlreicher und von größerer praktischer Bedeutung; vielfach sind die Reduktionsmittel zugleich Alkylierungsmittel. Pierron[8] reduzierte Nitromethan, Nitroäthan und Nitro-n-propan elektrolytisch mit guter Ausbeute (60—80%) zu den entsprechenden Hydroxylaminen RHN·OH. Bewad ließ auf Nitroparaffine Zinkalkyl einwirken[9] und erhielt β-Dialkylhydroxylamine vom Typus $C_2H_5 \cdot N(OH) \cdot CH(CH_3) \cdot C_2H_5$, die also ein sekundäres Radikal enthalten; das primäre R wird nach Bewad von dem einen Radikal des Zinkalkyls geliefert, das sekundäre enthält soviel Kohlenstoffatome, als der Summe derselben im Nitroparaffin und im Radikal des Zinkalkyls entspricht. Bewad hat ferner Salpetrigsäureester (ON·OR) mit Zinkalkyl umgesetzt[10] und bekam hierbei β-Dialkylhydroxylamine mit 2 gleichen Radikalen, die beide vom Zinkalkyl geliefert werden. Späterhin stellte derselbe Autor die gleichen Hydroxylamine dar mittels RMgJ oder RZnJ statt Zinkalkyl,[11] fand aber, daß Mg unter Umständen der Reaktion eine etwas andere Richtung geben kann als Zn. Beckmann beschreibt ein Darstellungsverfahren für N-Methylhydroxylamin,[12] ausgehend von Nitromethan, Zn-Staub und Chlorammonium; weiter wären hier noch 2 Reduktionsmethoden zu erwähnen, die nicht von NO_2-Verbindungen ausgehen: Lachmann[13] reduzierte Diphenylnitrosamin mit Zinkäthyl, wobei er Diphenylamin, β-Diäthylhydroxylamin und $Zn(OH)_2$ bekommt:

$$(C_6H_5)_2\ N \cdot NO + Zn(C_2H_5)_2 + 2\ H_2O = (C_6H_5)_2 \cdot NH + (C_2H_5)_2\ NOH + Zn(OH)_2$$

Nach Ott[14] kann man bei der Reduktion von Dichloraminen ($RNCl_2$) mittels Zn-Staub, Na-Amalgam, Alkalisulfiden etc. leicht β-Alkylhydroxylamine isolieren.

Eine andere wichtige Gruppe von Darstellungsmethoden, um zu Alkylhydroxylaminen zu gelangen, beruht auf der

8) Bull. (3) 21, 784 (1899).
9) Ber. Ref. 21 (1888) 479.
10) J. russ. phys. chem. Ges. 32, 420—454 (C 00 II 724); u. Journ. prakt. Ch. 63, 94—110.
11) Ber. 40 (1907) 3065—3083.
12) A. 365 (1909) 204 (desgl. Scheiber, A. 365, 225 Anm.)
13) Ber. 33 (1900) 1022.
14) Ber. 45 (1912) 2923.

schon erwähnten Alkylierung geeigneter Verbindungen, die unter Spaltung alkylierte Hydroxlamine liefern. Hierher gehören die (Benz-)Hydroxamsäuren, Oxyurethane und besonders die Oxime, hauptsächlich Aldoxime wegen deren Möglichkeit, auch N-Alkylhydroxylamine auf direktem Wege bilden zu können; wegen leichterer Handhabung werden Oxime von aromatischen Aldehyden hierbei bevorzugt. Durch Verätherm dieser Substanzen mit Halogenalkyl (vorzüglich RJ) und darauf folgende Spaltung[15] wurden in der Hauptsache α-Mono-, bei Oxyurethanen auch α-Dialkylhydroxylamine erhalten. Die Aldoxime geben je nach der Form, in welcher sie alkyliert werden, bei der Spaltung N- oder O-Alkylhydroxylamine.

So stellten Waldstein[16] sowie Lossen und Zanni[17] α-Aethyl- und α-Methylhydroxylamin dar über die entsprechenden Alkyläther der Aethylbenzhydroxamsäure $C_6H_5C(OC_2H_5)=NOR$, Jones[18] α-Methyl- und α-Dimethylhydroxylamin sowie Neuffer und Hoffmann[19] die entsprechenden Butylhomologen über Oxyurethan, Behrend und Leuchs[20] α-Benzylhydroxylamin über den Benzyläther des Acetoxims $(CH_3)_2C=NO\cdot CH_2\cdot C_6H_5$, und schließlich Kjellin[21] β-Monoalkylhydroxylamine (Methyl-, Aethyl-, n- und iso-Propyl-) über die Aether des m-iso-Nitrobenzaldoxims. Die β-Alkylhydroxylamine lassen sich auch auf dem Umwege über die α-Monoalkylhydroxylamine erhalten (Behrend u. Leuchs), indem man diese mit Halogenalkyl in die α-Dialkylderivate überführt und letztere mit konz. Salzsäure spaltet:

$NH_2\cdot OR\ (+\ RBr) \longrightarrow NRH\cdot OR \longrightarrow NRH\cdot OH + HOR.$

Ergab sich die Natur des erhaltenen Alkylierungsprodukts nach den bisher besprochenen Methoden im großen und ganzen zwangsläufig, so ist dies bei der direkten Alkylierung des Hydroxylamins ($RHlg + NH_2OH$) nicht der Fall, so wenig wie bei der direkten Alkylierung des Ammoniaks nach A. W. Hofmann. Lobry de Bruyn[22] glaubte durch

15) Die Aether der Oxmine und Hydroxamsäuren durch Behandlung mit konz. Salzsäure, die Oxyurethanäther mittels KOH.
16) A. 181 (1876) 390.
17) A. 182 (1876) 223.
18) Am. chem. journ. 38, 253—257 (C. 07 II 1601).
19) J. amer. chem. soc. 47 (1925) 1685—1687 (C. 25 II 1420).
20) A. 257 (1890) 203—247.
21) Ber. 26 (1893) 2377 u. 30 (1897) 1891.
22) C. 94 II 29 (Rec. trav. chim. Pays-Bas 13, 46—49), siehe dagegen C. 96 II 628 (Rec. trav. chim. Pays-Bas 15, 185).

Schütteln wässriger oder alkoholischer Lösungen von Hydroxylamin mit Jodmethyl sowie Jodäthyl Hydroxylamine RHN·OH erhalten zu haben, mußte jedoch auf Grund einer Arbeit von Dunstan und Goulding[23] seine Ansichten für irrig erklären; D. u. G. fanden als Produkte der Bruyn'schen Reaktion Trimethylhydroxylamin-jodhydrat, daneben 2 Hydrojodide $(NH_2OH)_3HJ$ und $(NH_2OH)_2HJ$. Hantzsch und Hilland[24] kamen bei ihren Alkylierungsversuchen mit Jodmethyl und Jodäthyl zu dem Ergebnis, daß jedes dieser beiden Halogenalkyle einen anderen Reaktionsverlauf bewirkt; mittels Jodmethyl erhalten letztere Autoren Trimethylhydroxylamin-jodhydrat, mittels Jodäthyl statt des erwarteten Triäthylderivats das β-Monoäthylhydroxylamin. Anstelle letzterer Substanz erhielten Dunstan und Goulding in einer zweiten Arbeit[25] aus den gleichen Ausgangsprodukten stets β-Diäthylhydroyxlamin, ebenso mittels Jodpropyl das β-Dipropylhydroxylamin; mittels Jodmethyl hingegen — in Uebereinstimmung mit Hantzsch u. Hilland — Trimethylhydroxylamin-jodhydrat, das beim Freimachen der Base nicht Trimethylhydroxylamin, sondern Trimethylaminoxyd liefert. Dafür, daß zu solchen Reaktionen durchaus nicht immer Jodalkyl nötig ist, liefert die Darstellung von β-Dibenzylhydroxlamin mittels Benzylchlorid durch Schramm,[26] abgeändert durch Behrend u. Leuchs,[27] ein Beispiel. Es sei noch erwähnt, daß mir in der Literatur kein Fall bekannt ist, daß direkte Alkylierung von Hydroxylamin zu einer Ersetzung des Hydroxylwasserstoffs führt, solange noch ein N-Wasserstoff vorhanden ist.

III.

Für die vorliegende Arbeit waren nur solche Alkylierungs-Methoden von Interesse, nach welchen β-Monoalkylhydroxylamine erhältlich sind; demnach also besonders 1) Spaltung von α-Dialkylhydroxylaminen, 2) Verätherung und darauf folgende Spaltung geeigneter iso-Aldoxime, 3) Versuch direkter Alkylierung.

---

23) J. chem. soc. 69, 839 und Chem. News 73, 196 (C. 96 I 1221); s. auch C. 94 II 272 (Chem. News 69, 308).
24) Ber. 31 (1898) 2058.
25) J. chem. soc. 75 (1899) 807 (Proceedings chem. soc. 15, 58—61); C. 99 I 875, II 618.
26) Ber. 16 (1883) 2184.
27) A. 257 (1890) 217.

Das 1. Verfahren führt über zu große Umwege und käme zu allerletzt in Betracht. Das 2. Verfahren, durch die Arbeiten von Goldschmidt und Kjellin[28] ausgearbeitet, bot experimentelle Schwierigkeiten, auf welche Kjellin selbst hinweist. In der 1. Arbeit der Letztgenannten benützen sie p-Nitrobenzaldoxim, während Kjellin in der 2. Abhandlung zum m-Nitrobenzaldoxim übergegangen ist, weil sich dieses in der iso-Form leichter rein darstellen läßt als das p-Nitroprodukt. Tatsächlich war die zu Beginn vorliegender Arbeit unternommene Darstellung des letzteren insofern ohne Erfolg, als das bei der Umwandlung in reichlicher Menge anfallende p-iso-Aldoxim beim Umkristallisieren sich großenteils wieder in die α-Form zurückverwandelte. Nachdem m-Nitrobenzaldehyd augenblicklich nicht zur Verfügung stand, wandten wir uns fürs erste umso lieber der 3. Darstellungsmöglichkeit zu, — der direkten Alkylierung — als hier die Verhältnisse besonders im Hinblick auf die schon zitierten Arbeiten von Dunstan u. Goulding (s. Anm.25) einerseits und Hantzsch u. Hilland (s. Anm. 24) andererseits noch durchaus unklar liegen und zu weiteren Untersuchungen einladen. Durch direkte Alkylierung wurden bisher fast immer di- und trialkylierte Produkte erhalten (s. S. 48), nur Hantzsch u. Hilland erhielten beim Arbeiten in der Aethylreihe β-Monoäthylhydroxylamin, im Gegensatz zu Dunstan u. Goulding.

Bei einer Reaktion wie RHlg + NH_2OH, welche zu verschiedenen Alkylierungsstufen führen kann, müssen die Mengenverhältnisse der reagierenden Substanzen eine wichtige Rolle spielen; wie steht es nun damit bei den erwähnten, einschlägigen Arbeiten? Schramm (Anm. 26) erhält sein Dibenzylhydroxylamin aus 2 Mol NH_2OH und etwas über 1 Mol Benzylchlorid; Hantzsch u. Hilland sowie Dunstan u. Goulding nehmen beim Arbeiten in der Aethylreihe einen Ueberschuß an Jodäthyl, so daß die alleinige Bildung eines Monoäthylprodukts freilich merkwürdig erscheinen muß, — während Lobry de Bruyn (Anm. 22), sowie Dunstan u. Goulding (Anm. 23) als einziges Methylierungsprodukt „Trimethyloxamin" (richtiger -aminoxyd) bekommen, trotzdem sie mit Hydroxylamin in beträchtlichem Ueberschuß arbeiten (auf 1 Mol Jodmethyl

28) Goldschmidt u. Kjellin, Ber. 24 (1891) 2550; Kjellin, Ber. 26 (1893) 2378.

fast 2 Mol Hydroxylamin). Dieses Ergebnis besagt allerdings nichts angesichts der von den Engländern nachgewiesenen Bildung der schon erwähnten Tri- und Dihydroxylamin-jodhydrate (S. 48); ein solcher Fall von Disproportionierung scheint bisher nur in der Methylreihe aufgetreten zu sein.

IV.

Aus den Beispielen des letzten Absatzes geht der Einfluß der Mengenverhältnisse nicht klar hervor und war deshalb in vorliegender Arbeit zu untersuchen. Dies geschah im Zusammenhang mit der Darstellung und Untersuchung des ersten der 3 neuen β-Alkylhydroxylamine, des β-N-Phenyläthyl-hydroxylamins (Formel II, S. 44). Die hierbei ausgearbeitete Alkylierungsmethode konnte ohne jede Abänderung auf das p-Oxyphenyl- wie auf das n-Butylhydroxylamin übertragen werden und zeitigte trotz der Verschiedenheit der Substituenten vollkommen übereinstimmende Ergebnisse, — s. diese Seite unten, — nur die Aufarbeitung der Darstellungsversuche, d. h. die Trennung und Isolierung der nicht einheitlichen Alkylierungsprodukte mußte jedesmal ihrem durch die Verschiedenheit der Radikale bedingten Charakter individuell angepaßt werden. Es wurde stets mit Brom-alkylen gearbeitet; vergleichende Versuche mit RCl oder RJ sind nicht angestellt worden.

Als Hauptprodukt wurde stets das betreffende β-Monoalkylhydroxylamin erhalten, daneben in geringerer Menge das entsprechende β-Dialkylderivat nebst einem Rest an Neutralbestandteilen. Bei der Alkylierung mit Phenyläthylbromid bestätigte sich vollauf die Erwartung, daß die Ausbeute an Monophenyläthylhydroxylamin — bezogen auf die Bromalkylmenge — umso größer sein müßte, je größer der Ueberschuß an Hydroylamin ist. Die folgende tabellarische Uebersicht zeigt auch, daß mit steigender Ausbeute an Phenyläthylhydroxylamin eine gewaltige Abnahme der Neutralsubstanzmenge einhergeht.

NH_2OH : RBr in Mol	von 20 g Phenyläthylbromid erhalten in g		
	Phenyläthyl-hydroxylamin:	Di-phenyläthyl-	Neutral-substanz
1 : 1	3,3	3,0	4,4
2 : 1	5,0	4,6	2,9
4 : 1	7,8	3,6	0,7

Nach diesen Feststellungen wurde das Mengenverhältnis 4 Mol NH_2OH : 1 Mol RBr während der ganzen Arbeit mit Erfolg beibehalten; die verschiedenen Substituenten R bedingten hierin keinen Unterschied.

Zur Alkylierung wurde ferner in allen Fällen chemisch reines Hydroxylaminchlorhydrat von Dr. Raschig, Ludwigshafen a/R. benützt, daraus das Hydroxylamin nach der Methode von Lecher u. Hofmann[29] in Freiheit gesetzt. Es war für den Alkylierungserfolg gleichgültig, ob in methyl- oder äthylalkoholischer Lösung gearbeitet wurde, auch war die Ausbeute bei Verwendung von absolutem Alkohol nicht besser als bei Benützung des gewöhnlichen, etwa 96%-igen. Aus praktischen Gründen wurde das Arbeiten mit Methylalkohol vorgezogen.

Eine so gut wie vollständige Trennung der Mono- von den Dialkylhydroxylaminen gelang fast ausnahmslos schon im Verlauf der Aufarbeitung der rohen Alkylierungsprodukte. Die in der üblichen Weise durch Salzsäure-Aetherbehandlung abgetrennten Neutralbestandteile blieben nach Entfernung des Aethers als teilweise kristallisierendes Oel zurück (Neutralätherrückstand), dessen Aufarbeitung nur bei den ersten Alkylierungen mit Phenyläthylbromid lohnte (vgl. Tabelle S. 50).

Die Hydroxylaminbasen werden sämtlich von Aetzkali zersetzt und dürfen aus sauren Lösungen nur mit Soda in Freiheit gesetzt werden.

Die Konstitution der β-Monoalkylhydroxylamine, welche Fehling'sche Lösung in der Kälte sofort reduzieren, — nur die Hydroxylamine der Formel $RNH{\cdot}OH$ tun dies — konnte in allen 3 Fällen streng bewiesen werden durch Analyse und Reduktion zum Amin RNH_2 sowie Umwandlung des letzteren in eine bekannte, zur Identifizierung geeignete Form. Die Konstitution $R_2N{\cdot}OH$ der Dialkylhydroxylamine, welche Fehling'sche Lösung nur beim Erhitzen sofort reduzieren, in der Kälte erst nach einigem Stehen, ergibt sich auf Grund folgender Argumente: Das Vorhandensein von 2 Alkylresten ist durch Analyse erwiesen; das Diphenyläthyl-hydroxylamin lieferte bei der Reduktion mit verschiedenen Reduktionsmitteln kein Phenyläthylamin RNH_2, wie es ein α-Dialkylhydro-

29) Ber. 55 (1922) 914; die Methode ist auch in Houben-Weyl's Handbuch beschrieben.

xylamin (RNH·OR) unter reduktiver Spaltung des Moleküls ergeben müßte;[30] außerdem sind die in dieser Arbeit erhaltenen Dialkylhydroxylamine sämtlich feste, kristallisierte Körper, wie aus der folgenden Zusammenstellung hervorgeht. Die bisher in der Literatur beschriebenen Dialkylhydroxylamine der Form RNH·OR (desgl. die Monoalkylhydroxylamine H_2N·OR) sind ausnahmslos flüssig, was ja auch der allgemeinen Tatsache entspricht, daß Verätherung der Hydroxylgruppe stets zu starker Herabsetzung der Schmelz- und Siedepunkte führt. Selbst die niederen Homologen unter den β-Dialkylhydroxylaminen sind vielfach Flüssigkeiten.

Schmelzpunkte der erhaltenen Hydroxylamine:

NH_2·OH umgesetzt mit	Monoalkyl-derivat	Dialkyl-derivat
C_6H_5·CH_2·CH_2·Br	90—91	62—63
(p-) HO·C_6H_4·CH_2·CH_2·Br	128[31]	172,5—175
CH_3·CH_2·CH_2·CH_2·Br	53—54	52,5—54

Schließlich wurden nach allen bisherigen Erfahrungen bei direkter Alkylierung des Hydroxylamins stets nur N-alkylierte Derivate desselben erhalten. Die Natur der in vorliegender Arbeit isolierten Dialkylprodukte kann nach alledem kaum noch zweifelhaft sein, dieselben sind also zu formulieren:

VII $(C_6H_5·CH_2·CH_2)_2NOH$ (β-Di-phenyläthyl-)
VIII (p-) $(HO·C_6H_4·CH_2·CH_2)_2NOH$ (β-p-Di-oxyphenyläthyl-)
IX $(CH_3·CH_2·CH_2·CH_2)_2NOH$ (β-n-Dibutyl).

Die Basizität dieser Verbindungen erscheint im Vergleich mit den entsprechenden Verbindungen RNH·OH bedeutend herabgemindert. Bei den aliphatischen Aminen liegen die Dinge bekanntlich so, daß die Basizität der primären Amine durch Alkylierung zum sekundären Amin um ein weniges zunimmt, bei weiterer Substituierung zum tertiären Amin jedoch wieder auf die ungefähren Werte der primären Amine zurückgeht[32]; der Uebergang RNH·OH ⟶ R_2N·OH hat also in diesem Zusammenhang die gleiche Wirkung wie der Uebergang R_2NH ⟶ R_3N, und es scheint demnach dem

30) Die Natur des Reduktionsproduktes konnte wegen Arbeiten mit zu geringen Mengen nicht aufgeklärt werden.
31) Nicht eindeutig.
32) Ostwald, Journ. prakt. Chem. (2) 33 (1886) 360, sowie Bredig, phys. chem. Zeitschr. 13 (1894) 289—299.

letzten am Stickstoff verbliebenen Wasserstoffatom eine eminent basische Funktion zuzukommen; im Falle der am Sauerstoff nicht substituierten Hydroxylaminderivate außerdem — gemeinsam mit der intakten Hydroxylgruppe — eine wesentliche Funktion als reduzierendes Moment gegenüber Fehling'scher Lösung, worauf schon Behrend u. Leuchs[33] hinweisen.

Bei den Elementaranalysen der alkylierten Hydroxylamine und ihrer Oxalate wurde der Wasserstoffwert merkwürdigerweise stets zu niedrig gefunden; die Ursache davon konnte nicht ermittelt werden.

V.

Das Ergebnis der pharmakologischen Prüfung der 3 in vorliegender Arbeit dargestellten β-Monoalkylhydroxylamine bestätigte die Erfahrung, daß dem das Hydroxylamin substituierenden Rest eine entscheidende Rolle für die Wirkung zukommt. Sie haben insofern enttäuscht, als auch die beiden zu ausgesprochen biogenen Aminen in Beziehung stehenden aromatischen Derivate beim Kaninchen in Gegensatz zum Hydroxylamin selbst und zum Oxyharnstoff absolut ungiftig sind, während allerdings an anderen Tieren auffallende und in ihrer theoretischen Bedeutung noch nicht abzuschätzende Blutwirkungen beobachtet wurden. Das rein aliphatische Butylderivat schließt sich diesbezüglich den aromatischen Vertretern an. Mehr kann an dieser Stelle darüber nicht gesagt werden.

In diesem Zusammenhang sei eine Beobachtung erwähnt, die für die ganze Frage vielleicht einige Bedeutung erlangen kann. Es sollte geprüft werden, ob das β-p-Oxyphenyläthylhydroxylamin von der Hefe als Stickstoffnahrung angenommen wird, analog dem Tyrosin und Tyramin (V u. IV, S. 44). Deshalb wurde eine wässrige Lösung dieser Substanz im biochem. Institut der Breslauer Universität von Prof. Ehrlich und H. Hauptmann mit einer bestimmten Hefe-rasse und Nährsubstanzen in zweckentsprechender Weise angesetzt. Die Hefe ging zwar nicht an, aber das Oxyphenyläthylhydroxylamin verschwand gleichwohl nach tagelangem Stehen fast vollständig, was sich mittels Fehling'scher Lösung leicht verfolgen ließ. Bei der Aufarbeitung wurde eine kri-

33) A. 257 (1890) 235.

stallisierte, stickstoffhaltige, jedoch nicht basische Substanz isoliert. Eine Reihe von Parallelversuchen ohne Hefezusatz zeigte nunmehr, daß das Oxyphenyläthylhydroxylamin in wässriger Lösung allmählich durch den Luftsauerstoff oxydativ verändert wird, und daß schon geringe Spuren Eisensalz (besonders Ferrosalz) diese sonst sehr langsame Zersetzung in ausgesprochener Weise katalysieren. Es schied sich aus all diesen Lösungen ein farbloser, kristalliner Niederschlag aus, der sich mit der beim Gärversuch erhaltenen Substanz als identisch erwies. In sauerstoffreier N_2-Atmosphäre blieb die Zersetzung auch bei Anwesenheit von Eisen aus, setzte jedoch alsbald ein, nachdem Luft durch die Lösung geblasen worden war. Gleichzeitig mit den geschilderten Veränderungen trat in den Lösungen Wasserstoffsuperoxyd auf. Ganz ähnliche Beobachtungen hat schon Bamberger[34] an wässrigen Lösungen von Phenylhydroxylamin und anderen arylierten Hydroxylaminen gemacht, welche sich beim Stehen an der Luft gleichfalls trübten und allmählich die entsprechenden Azoxyverbindungen ausschieden unter gleichzeitiger Bildung äquivalenter Mengen H_2O_2. Von der in vorliegendem Fall erhaltenen Substanz wurde eine Mikroanalyse gemacht, doch ließ sich auf Grund deren Ergebnisses eine Konstitutionsformel nicht aufstellen. Die Untersuchung dieser Erscheinungen, welche erst knapp vor Abschluß dieser Arbeit die Aufmerksamkeit auf sich lenkten, ist noch nicht abgeschlossen.

34) Ber. 33 (1900) 113

Versuchsergebnisse.

I. Einwirkung von β-Phenyläthylbromid auf Hydroxylamin.

a) β-Phenyläthylbromid. ($C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2Br$).

Darstellung aus β-Phenyläthylalkohol $C_6H_5 \cdot CH_2CH_2OH$ ($Sd_{13\ mm}$ 104°) und HBr-Gas. Letzteres wurde aus den Elementen nach dem Platinkontaktverfahren gewonnen.[35] Die Darstellung von HBr-Gas und dessen Einwirkung auf Phenyläthylalkohol geschah in einer Operation durch Einleiten des Gases in den auf 105—110° erhitzten Alkohol; durch diese Temperatur wird das gebildete Reaktionswasser dauernd ausgetrieben und samt etwas mitgerissenem Phenyläthylbromid mittels absteigendem Wasserkühler in einer Destillationsvorlage kondensiert.

In den Tropftrichter des HBr-Entwicklers wurde stets das etwa 4-fache der berechneten Brommenge eingemessen. War dieselbe verbraucht, so wurde der Versuch abgebrochen, der Inhalt des Reaktionskolbens mit dem der Destillationsvorlage vereinigt, die ölige Hauptschicht des Flüssigkeitsgemisches in Aether gelöst und das Ganze mit Sodalösung, dann mit Wasser geschüttelt. Der Aetherauszug ließ das Bromid als gelbliches Oel zurück, das im Vakuum destilliert wurde; farbloses, nach Meerrettich riechendes Oel, Sd_{14-16} 94—97°. Ausbeute von 100 g Phenyläthylalkohol und 80—90 ccm Brom 120—140 g destillierte Bromid (Th. 152 g).

Brombestimmung (nach Carius): 0,1223 g Sbst: 0,1245 g AgBr.

C_8H_9Br. Ber. Br 43,2, gef. 43,32.

b) Reaktion Phenyläthylbromid + Hydroxylamin.

An die Darstellung der methylalkoholischen Hydroxylaminlösung (s. S. 51) schloß sich die Alkylierung unmittelbar an. Zu der vom NaCl in einen Rundkolben abfiltrierten Lösung gibt man die abgewogene Menge Phenyläthylbromid

35) Houben-Weyl, Arbeitsmethoden der org. Chemie, 1923, Bd. III, 865 (nach Claisen u. Hartleb, Ann. 401 (1913) 28); Lassar-Cohn, 1907, spez. Teil, S. 375. Gmelin-Kraut (1909) Bd. I_2, S. 238 (nach Newth, Chem. News 64, 215).

(20 g Bromid auf 30 g Hydroxylaminchlorhydrat), spült mit Alkohol nach und kocht nun 18—20 Stdn. auf dem Wasserbad. Die anfängliche Trübung verdichtet sich hierbei zu einer geringen Menge festen Niederschlags, der allmählich in der nunmehr klar bleibenden Lösung verschwindet.

Nach beendetem Kochen wird der Methylalkhol abgedampft; hierbei geht auch etwas von dem überschüssigen Hydroxylamin mit. Es bleiben 35—36 g einer gelblichen, beim Erkalten kristallin erstarrenden Masse zurück, die in Wasser und Aether gelöst, solange mit ca. 10%-iger Salzsäure versetzt und geschüttelt wird, bis sich hierbei ein festes Salz abzuscheiden beginnt (bei 20 g Bromid ca. 60 ccm obiger Säure nötig), nämlich das in Salzsäure schwer lösliche Chlorhydrat des dialkylierten Hydroxylamins. Man trennt nun die salzsaure, wässrige Lauge ab (A), schüttelt die ätherische Schicht mit weiteren 30 ccm Salzsäure, und filtriert das Flüssigkeitsgemisch vom oberwähnten Salz (B) ab. Das Filtrat wird mit Salzsäure auf Vollständigkeit der Fällung geprüft, hierauf die wässrige Schicht vom Aether, der jetzt nur noch die Neutralbestandteile enthält (Neutraläther), abgetrennt, und mit obigem salzsaurem Wasser A vereinigt; die vereinigten sauren Laugen werden mit Soda alkalisch gemacht und mit frischem Aether ausgezogen („basischer Aether" I). Das Salz B, 4,2 g vom Sm 155—159° (Sinterungsbeginn 140°) wird gleichfalls mit Sodalösung und Aether behandelt, die Base von B im „basischen Aether" II isoliert.

Rohausbeuten: Aus Aether I 7,8 g β-Phenyläthylhydroxylamin (Theo. 14,8) als farblose, seidig glänzende Kristallflitter, Sm 87—89, Sintern ab 82°. — Aus Aether II 3,6 g β-Diphenyläthylhydroxylamin, gelbes Oel, das allmählich zu Kristalldrusen von paraffinähnlicher Konsistenz erstarrt; auf Ton abgepreßt, Sm 60—62°. — Aus dem Neutraläther 0,7 g gelbes, nicht kristallisierendes Oel.

c) β-N-Phenyläthyl-Hydroxylamin. (Formel II, S. 44).

1) Reinigung, Eigenschaften und Analyse. Die Base wird aus siedendem Aether (15 ccm für 1 g Sbst.) umkristallisiert. Sm konstant bei 90—91°; farblose, seidig glänzende Schuppen, die sich an der Luft innerhalb weniger Wochen total zersetzen; reduziert Fehling'sche Lösung und Silbersalzlösung in der Kälte sofort und kräftig; ist sehr

wenig löslich in Wasser, unlöslich in Petroläther, leicht löslich in Methyl- und Aethylalkohol, läßt sich auch aus Benzol umkristallisieren. Die alkoholische Lösung wird durch Phenolphtalein nicht gefärbt; die wässrig-alkoholische Lösung färbt Lakums blau, etwa wie Alkalibicarbonat.

0,1393 g Sbst.: 0,3580 g CO_2, 0,0980 g H_2O. — 0,1430 g Sbst.: 12,5 ccm N (20°, 760 mm).

$C_8H_{11}ON$. Ber. C 70,1, H 8,03, N 10,23;
gef. C 70,09, H 7,87, N 10,18.

2) Salze des Phenyläthylhydroxylamins. Die ätherische Lösung der Base gibt mit den ätherischen Lösungen von Benzoesäure und Pikrinsäure keine Fällung, wohl aber mit denen von Chlorwasserstoff und Oxalsäure.

A. Chlorhydrat. Zur Darstellung desselben soll man nur gereinigte und möglichst frisch dargestellte Base verwenden, sonst ist ein Chlorhydrat von richtigem Schmelzpunkt auch nach wiederholtem Umkristallisieren nicht zu erhalten. Es wird aus der ätherischen Lösung der Base ölig gefällt; erstarrt erst nach einigem Anreiben kristallin, beim Animpfen mit Chlorhydratkristallen sofort. Wird aus Benzol umkristallisiert (20 ccm für 1 g Salz), Sm konstant bei 102 bis 104°, Sintern ab 100°. Das Chlorhydrat ist in Wasser und Alkohol leicht löslich.

Eine Cl-Bestimmung (s. S. 22; statt Na-Methylat- wurde jedoch Sodalösung genommen), ergab:

0,2099 g Sbst.: 0,1770 g AgCl.

$C_8H_{12}ONCl$. Ber. Cl 21,05, gef. 20,86.

Aus dem Aetherauszug wurden 0,15 g Phenyläthylhydroxylamin (Theor. 0,165) zurückerhalten, Sm 85—90°; Mischprobe.

B. Neutrales Oxalat. Die ätherischen Lösungen von Base und Oxalsäure geben beim Zusammengießen einen weißen, kristallinen Niederschlag; die Mengenverhältnisse spielen hierbei keine Rolle, man erhält in jedem Fall lediglich das neutrale Oxalat. Das Salz löst sich mäßig in Methyl- und Aethyl-alkohol, kristallisiert jedoch aus heißem Alkohol sehr schwer aus; mäßig löslich in kochendem Wasser, woraus es am besten umkristallisiert wird; flache, federartige Kriställchen von unregelmäßiger Begrenzung, Sm unter Zersetzung unscharf zwischen 182—190°, Sintern bald oberhalb 170°.

0,1285 g Sbst.: 0,2782 g CO_2, 0,0726 g H_2O. — 0,1463 g Sbst.: 9,9 ccm N (16°, 747 mm).

Saur. Oxalat ($C_{10}H_{13}O_5N$):	Ber.	C 52,83,	H 5,73,	N 6,17,
neutr. Oxalat ($C_{18}H_{24}O_6N_2$):	gef.	C 59,30,	H 6,65,	N 7,69,
	gef.	C 59,04,	H 6,32,	N 7,86.

3) Reduktion des N-Phenyläthylhydroxylamins. Die zum Amin reduzierte Base sollte als N-Phenyläthylbenzolsulfamid identifiziert werden; deshalb wurde eine kleine Menge dieses von Johnson und Guest[36] beschriebenen Sulfamids als Vergleichssubstanz hergestellt durch Vereinigen der benzolischen Lösungen äquimolekularer Mengen von β-Phenyläthylamin und Benzolsulfochlorid und 2-stündiges Schütteln dieses Gemisches mit einer wässrigen Lösung von 1,5 Mol KOH. Die benzolische Schicht hinterließ nachAbsaugen des Benzols das Sulfamid als beim Erkalten kristallin erstarrende Substanz, die aus ca. 66%-igem Aethylalkohol (15 ccm auf 1 g Sbst.) umkristallisiert, bei 68—69,5° schmolz; sechsseitige Tafeln.

Zur Reduktion wurden 1,5 g Phenyläthylhydroxylamin mit 30 ccm 50%-iger Essigsäure und 6 g Zn-Staub versetzt und das Gemisch 2 Stunden im Paraffinbad auf 120° erhitzt; die nach dem Erkalten filtrierte Flüssigkeit reduziert Fehling'sche Lösung nicht. Nun wurde mit NaOH alkalisch gemacht, die Aminbase mit Wasserdampf abgeblasen, das Destillat mit HCl schwach übersättigt und zur Trockne eingedampft. Rückstand 1,7 g farblose Kristalle, Sm ca. 198—209°, Sintern ab ca. 188°; reines N-Phenyläthylaminchlorhydrat schmilzt bei 217°.

1 g dieses Chlorhydrats wurde nun, wie weiter oben beschrieben, mittels Benzolsulfochlorid in das N-Phenyläthylbenzolsulfamid verwandelt (hierbei 2,5 Mol KOH statt 1,5 Mol angewandt). Ausbeute 0,9 g umkristallisiertes Sulfamid (Th. 1,66), Aussehen, wie Vergleichssubstanz, Sm 67—68°; Mischprobe mit derselben.

d) Nebenprodukte bei der Darstellung des Phenyläthylhydroxylamins.

1) N,N-Di-Phenyläthylhydroxylamin (Formel VII, S. 52). Isolierung desselben s. S. 56. Schmilzt, aus Petroläther 40—60° umkristallisiert, bei 62—63°. Dünne,

36) Am. chem. Journ. 42, 340—350 (C. 10 I 169).

farblose Nädelchen; unlöslich in Wasser und Salzsäure, löslich in fast allen organischen Lösungsmitteln. Die alkoholische Lösung reduziert Fehling'sche Lösung in der Kälte schwach und erst nach längerem Stehen, aber sofort beim Erhitzen oder in der Kälte auf Zusatz von konz. Alkalilauge; aus Silbernitratlösung wird beim Erhitzen Silber abgeschieden, in der Kälte nur spärlich; Lakmus wird kaum merklich gebläut.

0,1364 g Sbst.: 0,3969 g CO_2, 0,0956 g H_2O. — 0,1498 g Sbst.: 7,9 ccm N (20°, 744 mm).

$C_{16}H_{19}ON$. Ber. C 79,70, H 7,88, N 5,81,
gef. C 79,36, H 7,84, N 6,02.

Chlorhydrat. Darstellung wie beim Monoalkylderivat. Wurde aus Benzol umkristalliziert; Sm 152—153,5°, erste Veränderung ca. 130°, stärkeres Sintern ab 140°

Cl-Bestimmung (Ausführung s. S. 57 bezw. 22). 0,4447 g Sbst.: 0,2329 g AgCl.

$C_{16}H_{20}ONCl$. Ber. Cl 12,70, gef. 12,96.

Bei der Cl-Bestimmung anfallende freie Base: 0,35 g (Th. 0,386), schmilzt bei 61—62°, sintert bei 60°; Mischprobe mit Analysensubstanz.

Reduktionsversuch. Ausführung wie bei der Reduktion der monoalkylierten Base (vgl. S. 58). Die vom Zink abfiltrierte Flüssigkeit reduzierte Fehling'sche Lösung nicht. Bei der Wasserdampfdestillation ging ein trübes, aber neutral reagierendes Destillat über, das salzsauer zur Trockne gedampft, nur 0,1 g festen, salzartigen Rückstand zurückließ, der bei 234° noch nicht geschmolzen war. (Der Versuch ist mit 1 g Dialkylbase ausgeführt worden.) Der Inhalt des Destillationskolbens wurde gleichfalls auf Vorhandensein organischer Basen oder Neutralsubstanzen geprüft durch Ausschütteln mit Alkali und Aether; letzterer enthielt jedoch nur einen unwägbar geringen, festen Rückstand.

Ein mit Na und Alkohol ausgeführter Reduktionsversuch verlief in gleicher Weise ergebnislos, trotzdem auch hier die Hydroxylaminbase verschwand.

2) Neutralätherrückstand. Bei den Alkylierungsversuchen mit 2 oder 1 Mol Hydroxylamin auf 1 Mol Phenyläthylbromid wurde reichlich viel (s. Tabelle S. 50) Neutralätherrückstand erhalten; er fiel als gelbes, halogenhaltiges (unverändertes Bromid) Oel an und schied allmählich

lange, farblose Kristallnadeln aus, die nach Abpressen auf Ton und Umkristallisation aus Petroläther 60/80° bei 103—104° schmolzen. Substanz ist N-haltig, halogenfrei, reduziert Fehling'sche Lösung nicht, ist leicht löslich in Aether, Alkohol und Benzol.

0,1102 g Sbst.: 0,2849 g CO_2, 0,0550 g H_2O. — 0,1265 g Sbst.: 11,7 ccm N (20°, 748 mm).

Gef. C 70,51, H 5,58, N 10,60.

Diese Werte kommen der Bruttoformel C_8H_9ON (C 71,65, H 5,97, N 10,44) am nächsten; dadurch wäre diese Substanz als aus dem Phenyläthylhydroxylamin (vgl. dessen Analyse S. 57) durch Verlust von 3—4 H-Atomen entstanden zu denken. Alle hieran geknüpften Kombinationen (u. a. Kondensation zu einem Indolderivat) erwiesen sich als nicht zutreffend, die Konstitution des fraglichen Körpers konnte nicht ermittelt werden.

II. Einwirkung von β-Bromäthyl-p-phenol (XII) auf Hydroxylamin.

a) β-Bromäthylphenol(-p). (β-p-Oxyphenyläthylbromid.)

Wurde über das β-Phenyläthylbromid dargestellt:

$$C_6H_5\cdot CH_2\cdot CH_2Br$$
$$\downarrow$$
X (p-) $O_2N\cdot C_6H_4\cdot CH_2\cdot CH_2Br$
$$\downarrow$$
XI (p-) $H_2N\cdot C_6H_4\cdot CH_2\cdot CH_2Br.$
$$\downarrow$$
XII (p-) $HO\cdot C_6H_4\cdot CH_2\cdot CH_2Br$

Auf demselben Weg hat Braun[37] das β-p-Oxyphenyläthylchlorid hergestellt, doch ließ sich das hierbei ausgearbeitete Verfahren nicht ohne weiteres auf die Bromreihe übertragen; vielmehr mußten die für letztere brauchbaren Versuchsbedingungen unter mancherlei Schwierigkeiten erst gefunden werden. Die Methode ist ziemlich empfindlich, die Ausbeuten schwankten oft in schwer zu kontrollierender Weise, daher empfiehlt sich genaue Einhaltung der angegebenen Versuchsbedingungen.

1) β-p-Nitrophenyläthylbromid (X). In einem ca. 500 ccm fassenden, offenen Kochgas, das in Kältemischung hängt, werden 80 g β-Phenyläthylbromid mit 80 g Essigsäureanhydrid gemischt. Zu dieser Lösung läßt man unter dauern-

37) Ber. 45 (1912) 1277—82.

dem Rühren und Kühlen eine gut gekühlte Mischung von 80 ccm rauchender Salpetersäure (s. 1,5) mit 160 ccm Eisessig zufließen.

Vor Beginn der Reaktion soll die Temperatur des Kochglasinhalts zumindest —15° betragen. Man läßt zuerst das Nitriergemisch derart zutropfen, daß man die einzelnen Tropfen noch zählen kann; sobald das Thermometer zu steigen anfängt, vermindert man die Zutropfgeschwindigkeit und bei Erreichung von 0° unterbricht man das Zutropfen gänzlich. Die Temperatur steigt nun trotz Kältemischung und Rühren bis auf etwa 15°; sobald sie zu sinken beginnt, läßt man wieder zutropfen, und reguliert die Zutropfgeschwindigkeit bis zum Schluß so, daß die Temperatur sich zwischen ca. 10—15° bewegt; das erfordert einige Erfahrung. Je weiter die Nitrierung fortschreitet, umso flotter kann man die Nitrierflüssigkeit einfließen lassen, und gegen Ende der Operation kann man sogar das Reaktionsgefäß aus der Kältemischung herausheben.

Nun wird das Reaktionsgemisch in etwa das doppelte Volumen Eiswasser gegossen, wobei man eine milchig trübe Flüssigkeit erhält, die eine formlose feste Masse am Boden abscheidet. Man saugt auf der Nutsche scharf ab und trocknet auf Ton: gelbstichig weiße Substanz, Sm 66—68°; ist rohes β-p-Nitrophenyläthylbromid. Im milchig-trüben Filtrat hat sich am Grunde ein gelbes Oel abgeschieden, das nach Isolierung mittels Aether in Kältemischung kristallin erstarrte und gegen 0° schmolz; ist ohne Zweifel das entsprechende ortho-Derivat, wurde nach Feststellung der Bromhaltigkeit nicht weiter untersucht.

Erhalten 56 g rohe p-Nitroverbindung (Theor. 99 g) neben ca. 40 g o-Derivat. Erstere wurde aus Methylalkohol (4 ccm auf 1 g Sbst.) umkristallisiert; erhalten 45 g gelblich-weiße Rhomboeder, Sm 68,5—70°; in Wasser unlöslich, mäßig löslich in Petroläther und Alkohol, leicht in Benzol und Aether.

0,1949 g Sbst.: 9,8 ccm N (18°, 742 mm). — 0,1352 g Sbst.: 0,1111 g AgBr.

$C_8H_8O_2NBr$. Ber. N 6,08, Br. 34,78,
gef. N 5,76, Br. 34,97.

Um den Konstitutionsbeweis zu erbringen, wurde das β-p-Nitrophenyläthylbromid nach der von Ehrlich und Pistschimuka angegebenen[38] Methode (mittels Kalium-

38) Ber. 45 (1922) 2431; für p-Nitrophenyläthylamin-chlorhydrat angegeben.

bichromat und Schwefelsäure) zur p-Nitrobenzoesäure oxydiert. Aus 0,5 g Bromid 0,3 g Nitrobenzoesäure erhalten, Sm 236—238°; Mischprobe.

2) β-p-Aminophenyläthylbromid (β-Brom-p-äthylanilin), (XI, S. 60). Wurde als Chlorhydrat isoliert. Die Reduktion der Nitroverbindung zum Anilinderivat gelang mit Zinnchlorür (Zinnsalz), konz. Salzsäure und Eisessig. Der einwandfreien Beschaffenheit des Zinnsalzes ist große Beachtung zu schenken.

11 g umkristallisiertes p-Nitrobromid werden in einem 2 Ltr.-Kolben, welcher in Wasser von ca. 60—65° taucht, mit 100 ccm Eisessig versetzt. Nach Auflösung der Nitroverbindung[39] fügt man zum warmen Kolbeninhalt eine kalt und ganz frisch bereitete Auflösung von 44 g Zinnsalz in 180 ccm konz. Salzsäure hinzu, wobei die Nitroverbindung zum Teil wieder ausfällt. Nach etwa 10 Minuten, während welcher öfters umgeschwenkt werden muß, bildet der Kolbeninhalt eine klare, bräunliche Lösung, und nach weiteren 5 Minuten kann man den Kolben aus dem Wasserbad entfernen; eine Flüssigkeitsprobe bleibt auf Verdünnung mit Wasser klar. Die Reduktion findet ohne merkliche Wärmeentwicklung statt, und zwar erst bei ca. 50° Innentemperatur mit brauchbarer Geschwindigkeit.

Nach Erkaltung wird der Kolbeninhalt mit 200—300 ccm Aether überschichtet und die freie Säure — unter Außenkühlung mit Eis und häufigem Schwenken des Kolbens — durch portionsweisen Zusatz von 180 g calz. Soda abgestumpft; hierbei wird der Kolbeninhalt allmählich zu einem leicht überlaufenden steifen Schaum. Nach beendetem Sodazusatz macht man unter Außen- und Innenkühlung mit Eis durch portionsweisen Zusatz von Kalilauge vollends alkalisch; hierzu wurde ca. 35—40%-ige Kalilauge vor dem Eintragen durch Einwerfen von Eisstücken zugleich verdünnt und auf wenig über 0° abgekühlt, und solange unter Schwenken in den Reaktionskolben gegossen, bis sich dessen Inhalt — abgesehen von etlichen ungelösten Sodaklumpen — im Alkaliüberschuß vollständig gelöst hatte; hierzu waren 160—180 ccm unverdünnte Lauge erforderlich.

---

39) Durch Verdünnen mit Wasser wird dieselbe wieder ausgeschieden; bequeme Kontrollreaktion, um nach der Reduktion auf unveränderte Nitroverbindung zu prüfen.

Kann das Ueberschäumen trotz guter Kühlung, häufigem Schwenken und genügend langsamem Alkalizusatz nicht vermieden werden, so kippt man die überfließende Menge in einen bereitstehenden Filtrierstutzen, und behandelt nun diesen Teil bis zur Alkaliübersättigung getrennt wie die Hauptmenge. Nun wird die klare, kaum verfärbte Aetherschicht von der undurchsichtig-braunen wässrigen Lauge abgetrennt, getrocknet, und das Bromäthylanilin-chlorhydrat mit ätherischer Salzsäure gefällt; es scheidet sich zuerst ölig ab, kristallisiert aber bald; aus Aethylalkohol (4 ccm auf 1 g Sbst.) umkristallisiert, schmilzt es bei 206° unter Zersetzung, sintert ab 198°: bernsteingelbe, schräg abgeplattete Prismen.

Halogenbestimmung (nach Carius): 0,1259 g Sbst.:

gef. AgCl + AgBr 0,1763 g,

$C_8H_{11}NBrCl$. Ber. AgCl + AgBr 0,1762 g.

Freie Base. Wird aus dem Aetherauszug nach Absaugen des Aethers (ohne Erwärmung) als dunkelgelbes Oel erhalten, das die Beilsteinreaktion auf Halogen gab (Brom), beim Stehen an der Luft nachdunkelte und dann nicht mehr klar in Aether löslich war. Es scheint demnach, daß die von Braun[40] in mancher Beziehung festgestellte Unbeständigkeit des freien β-p-Chloräthylanilins auch eine Eigenschaft des Bromderivats ist; dasselbe wurde nicht weiter untersucht.

Das freie Bromäthylanilin für sich wie auch seine ätherische Lösung verursacht bei direkter Berührung auf der Haut juckende, blasenziehende Geschwüre, die nach wenigen Tagen aufbrechen, und ohne Behandlung ziemlich schwer verheilen. Man muß deshalb nach der Reduktion Gummihandschuhe benützen, solange man mit freier Aminbase zu tun hat, und vor dem Ablegen der Handschuhe die berührten Glasgeräte sorgfältig reinigen. Diese Erscheinungen beruhen nicht auf individueller Empfindlichkeit, sondern traten bei allen Personen auf, die sich bereit fanden, die Wirkung an sich selbst auszuprobieren.

3) Diazotierung und Verwandlung der Diazoverbindung in das rohe Phenolderivat. Bei diesen Versuchen wurde das Nitrophenyläthylbromid ohne Isolierung der Aminstufe direkt zum Phenol verarbeitet.

A. Diazotierung. Der nach der Reduktion des Nitrokörpers erhaltene Aetherauszug der freien Aminbase wird

40) Ber. 45 (1912) 1284.
41) 1 Teil konz. Säure mit 7 Teilen Wasser verdünnt.

nach Abtrennung der wässrig-alkalischen Lauge mit etwa 80 ccm Wasser und 40 ccm ca. 12%-iger Schwefelsäure[41] durchgeschüttelt, wobei das in kaltem Wasser ziemlich schwer lösliche Sulfat der Base ausfällt; der gesamte Scheidetrichterinhalt wird nun in einen Rundkolben abgelassen, und der Aether abdestilliert. Darauf versetzt man mit weiteren 40 ccm Schwefelsäure und diazotiert, sobald der Kolbeninhalt bis auf 35° abgekühlt ist, ohne Rücksicht auf den ungelösten Teil des Salzes. Ist bisher richtig gearbeitet worden, so erhält man nun eine gelbliche, leicht getrübte Lösung, in welcher sich nur Spuren ungelöster Substanz befinden. Die verhältnismäßig hohe Diazotierungstemperatur ist unschädlich. Vom Sulfat wird vor der Diazotierung eine kleine Menge abgeschöpft und beiseite gelegt, um damit einen etwaigen, am Schluß der Diazotierung entstehenden Nitritüberschuß aufheben zu können. Beim Verkochen ist selbst geringster Nitritüberschuß unbedingt zu vermeiden, unvollständige Diazotierung ist hier das kleinere Uebel.

B. Verkochen zum Phenolderivat. Man taucht den diazotierten Kolbeninhalt in Wasser von 60—64°; allmählich setzt Stickstoffentwicklung ein, die Flüssigkeit trübt sich vollends und scheidet ein schwärzlich-rotes Oel ab, die Phenolverbindung. Allzu langes Eintauchen in das Wasserbad sowie höhere Badtemperatur als die angegebene bewirken weitgehende Harzbildung, die sich nicht ganz vermeiden läßt. Da jedoch die Phenolbildung bei obiger Temperatur lange unvollständig bleibt, empfiehlt es sich, folgendermaßen vorzugehen: ca. 20—25 Min. nach Eintauchen in das Bad wird der Kolben abgekühlt und sein Inhalt mit Aether ausgezogen; Aetherauszug dunkelrot. Die wässrige, klare Schicht wird — ohne Waschwasser — nochmals wie vorher verkocht, diesmal ½—¾ Stunde, dann wieder abgekühlt und mit frischem Aether ausgezogen; das Verkochen wird darauf ein 3. Mal vorgenommen, jetzt über 1 Stunde lang. Die 3 Aetherauszüge werden vereinigt — der letzte enthält nur noch geringe Substanzreste — der Aether zum größeren Teil abgedampft, der Rest an der Pumpe abgesaugt; das rohe Bromäthylphenol bleibt als rotbraune, schmierige Kristallmasse zurück, Ausbeute durchschnittlich 7,5 g von 11 g Nitroverbindung (Theor. 9,6). Nach Abpressen auf Ton (Gewichtsverlust 11—12%) Smung. 85—87°, Sintern von 76° an deutlich.

4) β-p-Bromäthylphenol (XII, S. 60). Das Rohprodukt ist zum Umkristallisieren meist noch nicht geeignet; wurde deshalb erst auf Ton getrocknet und im Hochvakuum destilliert unter Benützung eines Claisenkolbens mit Säbelansatz. Die Substanz schmilzt zuerst unter Schäumen, geht dann unter 0,1—0,2 mm bei 126—128° über (bezw. 135° bei 1 mm), und sammelt sich im Säbelansatz als goldgelbe Flüssigkeit an, die beim Abkühlen kristallin erstarrt; Aussehen und Härte erinnert an Kollophonium. Das fein zerriebene Destillat wird aus Petroläther 60/80° umkristallisiert, 90 ccm auf 1 g Sbst. Nach Stehenlassen bei ca. 0° wurden aus 7 g Destillat ung. 6 g Bromäthylphenol in gelblichweißen Nädelchen erhalten, Sm 89,5—90,5°, Sintern bei 86°. Löst sich leicht in Alkalilauge, desgl. in fast allen organischen Lösungsmitteln, mäßig löslich auch in kochendem Wasser.

0,1354 g Sbst.: 0,2420 g CO_2, 0,0552 g H_2O. — 0,1294 g Sbst.: 0,1197 g AgBr.

C_8H_9OBr. Ber. C 47,75, H 4,47, Br 39,80,
gef. C 48,75, H 4,56, Br 39,37.

Wiederholung der Analyse durch andere Personen und mit anders vorbereiteter Substanz ergab auffallende Uebereinstimmung der gefundenen unrichtigen Werte.

5) Tyrosol. Bei einer früheren Versuchsreihe wurden zugleich mit dem Bromäthylphenol beträchtliche Mengen einer Substanz erhalten, die zusammen mit ersterem während der Hochvakuumdestillation überging, aber bei der Umkristallisation aus Petroläther ungelöst blieb; in Alkohol und Aether ist sie gut löslich, zieml. löslich in Wasser, schwer in Benzol. Zur Reinigung von beigemengtem Bromäthylphenol wurde der petrolätherunlösliche Rückstand in Aether gelöst, reichlich mit Petroläther versetzt, die Kristallabscheidung abgesaugt und aus Benzol (80 ccm für 1 g) umkristallisiert; farblose, büschelartig gruppierte Kristallnadeln, halogenfrei, Sm 93,5—95°, Mischprobe mit Bromäthylphenol gibt sehr starke Sm-Depression; stimmt in allen Eigenschaften mit dem von F. Ehrlich[42] beschriebenen Tyrosol (p-) $HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2OH$ genau überein, die Identität wird auch durch die Analyse bestätigt.

0,1215 g Sbst.: 0,3095 g CO_2, 0,0772 g H_2O.

$C_8H_{10}O_2$: Ber. C 69,55, H 7,32,
gef. C 69,47, H 7,11.

42) Ber. 40 (1907) 1047; 44 (1911) 141; 45 (1912) 2435.

Bei den späteren Versuchen zur Darstellung des Bromäthylphenol blieb die Bildung von Tyrosol ganz aus. Die Ursache derselben konnte so wenig mit Sicherheit ermittelt werden wie ihr Ausbleiben bei fortgeschrittener Ausarbeitung der Methode.

b) Reaktion β-p-Bromäthylphenol + Hydroxylamin.

1) Alkylierung und Aufarbeitung. Durchführung der Reaktion bis zum Abdampfen des Methylalkohols genau wie S. 55/56 gelegentlich der Alkylierung mit Phenyläthylbromid beschrieben. Ansatz 15 g Bromid und 21 g Hydroxylaminchlorhydrat.

Für die Aufarbeitung mußte anders verfahren werden als bei der Alkylierung mittels Phenyläthylbromid. Salzsäurebehandlung führt zur Zersetzung der Alkylierungsprodukte; dieselben besitzen infolge ihres phenolischen Charakters nur sehr geringe basische Eigenschaften und liegen im Reaktionsgemisch als freie, in kaltem Wasser wenig lösliche Basen vor; das Monoalkylderivat ist überdies auch in Aether sehr wenig löslich. Hieraus ergab sich folgende Aufarbeitungsmethode:

Man übergießt den kristallin erstarten alkoholischen Eindampfrückstand mit ca. 100 ccm Aether, pulvert ihn darunter, saugt den Aether vom Ungelösten ab und wäscht mit Aether nach; Aetherauszug A. Die ungelöste Kristallmasse (ca. 22 g) digeriert man mit etwa 50 ccm kalten Wassers, saugt wieder vom Ungelösten ab und wäscht mit Wasser nach (wässriger Auszug B). Es blieben so etwa 7,6 g rein weißes Kristallpulver zurück, das bei 127—129° unter Zersetzung schmolz, wenn diese Temperatur konstant gehalten wurde (Rückstand C, in der Hauptsache Oxyphenyläthylhydroxylamin).

Aetherauszug A läßt nach scharfem Absaugen des Aethers 3,5 Oel zurück, das teilweise auskristallisierte; bildet ein Gemisch von Neutralbestandteilen und dialkyliertem Hydroxylamin, verunreinigt mit etwas Monoalkylprodukt (reduziert Fehling'sche Lösung sofort).

Der wässrige Auszug B enthält das nicht alkylierte Hydroxylaminbromhydrat, gleichfalls verunreinigt durch wenig Oxyphenyläthylhydroxylamin. Zur Isolierung dieser Beimengung wurde Auszug B im Extraktionsapparat für Flüssigkeiten nach Steudel 20 Stunden lang mit Aether extra-

hiert; es wurden hierdurch nur 0,1—0,2 g Oxyphenyläthylhydroxylamin erhalten, auch nach Uebersättigen des Auszugs B mit Soda.

Rohausbeute 7,7 g (Th. 11,47 g Oxyphenyläthylhydroxylamin). Die Ausbeute an reinen Alkylierungsprodukten wird infolge recht unerfreulicher Kristallisationsverhältnisse sehr beeinträchtigt. So mußten die 3,5 g Rückstand A verworfen werden, weil — wie der folgende Absatz zeigt — die Isolierung eines einheitlichen Produkts aus dieser Menge nicht lohnte.

2) β-p-Oxyphenyläthylhydroxylamin. (III, S. 44). Dasselbe reduziert Fehling'sche Lösung in der Kälte sofort und löst sich glatt in Natronlauge, wird von derselben aber zersetzt, desgleichen von Mineralsäure; ist leicht löslich in beiden Alkoholen, ziemlich löslich in warmem Wasser (Lösung sehr schwach lakmusalkalisch), mäßig in warmem Essigester, sehr wenig in Aether, praktisch unlöslich in Benzol, Tetrachlormethan, Petroläther. Aus Wasser und Essigester träge und unvollständige Kristallisation; die wässrige Lösung verändert sich in einer an anderer Stelle ausführlich zu besprechenden Weise,[43] so daß zum Umkristallisieren Essigester verwendet werden mußte.[44] Umkristallisation von 7,8 g Rohprodukt (Sm 127—129°) aus 110 ccm siedendem Essigester ergab 3,9 g, die bei konstant gehaltener Temperatur bei 128° unter Zersetzung schmolzen, bei Temperaturanstieg von 1° pro 10 Sec. jedoch erst bei 138—139°. Die Essigestermutterlauge ließ nach dem Eindampfen bis zur Trockne 4,2 g kristalline Substanz zurück, die, aus 50 ccm frischem Essigester umkristallisiert, noch weitere 0,8 g Monoalkylprodukt (Sm 128—129°) ergab. Die Mutterlauge nach dieser 2. Kristallisation lieferte Di-Oxyphenyläthylhydroxyamin; hierüber s. S. 69. Die Beimengung an letzterem beeinflußt die Schmelzpunktlage des Monoalkylderivats auffallend wenig.

0,1256 g Sbst.: 0,2890 g CO_2, 0,0795 g H_2O. — 0,1278 g Sbst.: 10,3 ccm N (22°, 756 mm).

$C_8H_{11}O_2N$: Ber. C 62,70, H 7,25, N 9,15,
gef. C 62,75, H 7,08, N 9,27

43) Siehe S. 75 ff.
44) Fällung geeigneter Lösungen durch Zusatz von Benzol, Petroläther etc. erwies sich nicht als zweckentsprechend.

Oxalat. Von Salzen des Oxyphenyläthylhydroxylamins ließ sich nur ein Oxalat kristallisiert erhalten durch Zusammengießen der alkoholischen Lösungen der Base (30 ccm für 1 g Sbst.) und wasserfreier Oxalsäure (20 ccm für 1 g). Abscheidung farbloser, flitterartiger Kristalle, Sm unter Zersetzung 150—151°, von ca. 145° an Bräunung. Ist leicht in Wasser löslich, reduziert Fehling'sche Lösung glatt. Umkristallisation aus Aethyl- oder Methylalkohol (120 ccm für 1 g Sbst), Sm unverändert bei 150—151°.

0,1394 g Sbst.: 0,2785 g CO_2, 0,0692 g H_2O. — 0,1914 g Sbst.: 11,6 ccm N (19°, 757 mm).

saur. Oxalat ($C_{10}H_{13}O_6N$): Ber. C 49,35, H 5,39, N 5,76,
neutr. „ ($C_{18}H_{24}O_8N$): Ber. C 54,54, H 6,12, N 7,07,
gef. C 54,49, H 6,03, N 7,06.

Die Substanz ist demnach das neutrale Oxalat.

Reduktion des β-p-Oxyphenyläthylhydroxylamins zum Tyramin (β-p-Oxyphenyläthylamin Form. IV, S. 44), konnte mit Zn-Staub und mäßig konzentrierter Salzsäure durchgeführt werden. Zunächst wurde nach der Methode von F. Ehrlich Tyraminchlorhydrat aus Tyrosin (V, S. 44) als Vergleichssubstanz hergestellt,[45] um damit die nicht ganz leichte Isolierung des freien Tyramins[46] (ist unlöslich in Aether und leicht zersetzbar) aus dem Chlorhydrat an Hand der vorhandenen Literatur[47] zu studieren.

0,2 g der Hydroxylaminbase wurden in 5 ccm Salzsäure (1 : 1 verdünnt) gelöst und mit 1 g Zn-Staub versetzt. Nach wenigen Minuten keine Reduktion von Fehling'scher Lösung mehr. Nun wurde abfiltriert, das Zink mit Sodalösung gefällt, abgesaugt, das Filtrat zur Trockne abgedampft, der bräunlich verfärbte Eindampfrückstand mit Alkohol ausgelaugt, das Ganze mit Tierkohle kurz aufgekocht, filtriert, und das Filtrat zur Trockne gedampft. War dasselbe noch nicht ganz farblos (ohne Tierkohlebehandlung rötlichgelb), kann der Eindampfrückstand noch einmal derselben Prozedur unterworfen werden. Sm 159—161°; Aussehen und Eigenschaften wie Vergleichssubstanz aus Tyrosin (Mischprobe) bezw. wie in der Literatur (s. Anmerkungen 45—47) angegeben

45) Ber. 45 (1912) 1008.
46) Ann. 133 (1865) 215.
47) Barger, Journ. chem. soc. 95 (1909) 1123 (C. 09 II 835); Braun und Blessing, Ber. 56 (1913) 2158.

Eine geringe Menge Tyramin wurde mit überschüssiger Pikrinsäure in Alkohol gelöst, die Lösung abgedunstet, der Rückstand mit Benzol digeriert und — soweit darin ungelöst — wieder in Alkohol aufgenommen. Beim Abdunsten bleibt das Tyraminpikrat in durchsichtigen, bernsteingelben, 4-kantigen Prismen zurück, Sm unter Zersetzung 204—205° (Tröpfchen schon bei 186°). Barger (s. Anm. 47) gibt als Sm 200° an.

3) N, N-p, p-Di-Oxyphenyläthylhydroxylamin (VIII, S. 52). Die Mutterlauge des Monoalkylderivats nach der 2. Kristallisation (vgl. S. 67) wurde wieder zur Trockne abgesaugt, der Rückstand (2,3 g) aus Essigester (20 ccm) umkristallisiert: diesmal kam 1,3 g einer Substanz heraus, die sich im Aussehen vom Monoalkylderivat nicht unterschied, aber statt bei 128° erst bei 170—173° schmolz, und aus Dialkylderivat bestand. Nachdem die Löslichkeitsverhältnisse beider Substanzen recht ähnlich liegen, wurde versucht, die Dialkylbase durch fraktioniertes Umkristallisieren aus Essigester vom beigemengten Monoderivat zu reinigen; dies geschah so, daß nach Abscheidung einer geringen Kristallmenge von derselben 1—2 mal abgegossen wurde. Das Monoalkylderivat ist in den ersten Anteilen der Kristallisation stärker vertreten, im letzten Stadium scheint fast reines Dialkylderivat auszukristallisieren. Diese Art der Reindarstellung ist jedoch enorm verlustreich, da die gesamte, aus Essigester zurückerhaltene Menge durchschnittlich nur 50% beträgt, und diese Operation einigemale wiederholt werden muß. Schließlich wurden auf diese Weise aus allen Alkylierungen zusammen 0,4 g Di-Oxyphenyläthylhydroxylamin isoliert, das bei 172,5—175° schmolz (Sintern bei 171°, Tröpfchen bei 170°, Verfärbung bei 155°).

Analyse. Trotz der noch immer zweifelhaften Reinheit wurden obige 0,4 g analytischen Bestimmungen unterworfen; die gefundenen, schlechten Werte können deshalb nicht überraschen, doch geht auch aus ihnen immerhin die Natur der Substanz als di-oxyphenyläthyliertes Hydroxylamin hervor.

0,1161 g Sbst.: 0,3043 g CO_2, 0,0689 g H_2O. — 0,2361 g Sbst.: 11,3 ccm N (23°, 760 mm).

$C_{16}H_{19}O_3N$: Ber. C 70,30, H 7,03, N 5,12,
gef. C 71,48, H 6,64, N 5,52

Oxalat. Wurde aus ätherischem Medium als kristalliner Niederschlag erhalten; aus alkoholischer Lösung keine Oxalatfällung (Gegensatz zum monoalkylierten Hydroxylamin). Sm des mit Aether gewaschenen Rohoxalats 163—165°; ist in kaltem Wasser gut löslich (die Base nicht), auch in Alkohol. Mangel an Dialkylbase machte weitere Untersuchung dieses Oxalats unmöglich. Ueber dasselbe ist eine Reinigung der Base vom Monoalkylderivat nicht durchführbar, weil das Oxalat des letzteren unter den Bildungsbedingungen für das hier besprochene Salz gleichfalls ausfällt, und auch in Alkohol beträchtlich löslich ist.

III. Einwirkung von n-Butylbromid auf Hydroxylamin.

n-Butylbromid stand zur Verfügung; es wurde im selben Institut aus n-Butylalkohol nach der beim Phenyläthylbromid beschriebenen Methode dargestellt (s. S. 55). Alkylierungsmethode wie früher, s. S. 55/56. Ansatz gewöhnlich 10 g Butylbromid und 20 g Hydroxylaminchlorhydrat.

Das nach Abdampfen des Alkohols kristallin erstarrende Reaktionsgemisch wurde mit Aether und etwa 50 ccm verdünnter Salzsäure aufgenommen, die wässrige Schicht vom Neutraläther A abgetrennt, und die Salzsäure mit 8—9 g calz. Soda abgestumpft (Sodazusatz bis zur deutlich alkalischen Reaktion auf Lakmus); die hierbei abgeschiedene Substanz — Dibutylhydroxylamin — wurde mit frischem Aether ausgeschüttelt, und derselbe mehrmals mit wenig Wasser gewaschen; basischer Aether B. Die wässrige Lösung enthält jetzt noch das stärker basische, anscheinend als Bromhydrat gebundene Monobutylhydroxylamin. Jetzt wird weiter calz. Soda zugesetzt, bis die CO_2-Entwicklung aufhört, — es sind 11—12 g dazu nötig — und die schwer in Aether hineingehende Hydroxylaminbase über Nacht im Steudelapparat mit Aether extrahiert (basischer Aether C). Die Trennung der beiden alkylierten Hydroxylamine ist bei dieser Art der Aufarbeitung eine sehr weitgehende.

Ausbeute von 10 g Butylbromid: A) 0,1—0,3 g schmierig kristalliner Neutralätherrückstand; — B) 1,5 g fast rein weiße Kristallmasse, Sm 52—53° (Sintern bei 49 oder 50°): Dibutylhydroxylamin; — C) 3,0—3,5 g farblose, ölgetränkte Kristallblättchen, Sm nach Abpressen auf Ton zwischen 51 und 53°

(Sintern bei 51°): Butylhydroxylamin; theor. Ausbeute 6,5 g. Mischprobe B mit C gibt starke Sm-Depression.

β-p-Butylhydroxylamin (VI, S. 44). Das Rohprodukt muß wegen der weiter unten wiedergegebenen Eigenschaften dieser Base möglichst noch am selben Tage weiterverarbeitet werden. Als geeignetste Reinigungsmethode hat sich die Sublimierung im Hochvakuum erwiesen. Zuvor wird das Rohprodukt in ein quantitatives, gehärtetes Filter eingeschlagen, das Ganze in gewöhnliches Filtrierpapier gewickelt und im Schraubstock abgepreßt; Substanzverlust dabei je nach der Beschaffenheit des Rohprodukts (Menge des anhaftenden Oels) 10—40%; wird umso größer, je länger man mit der Weiterverarbeitung des Rohprodukts zuwartet. Die so vorbehandelte Substanz füllt man in einen kleinen Destillierkolben mit Säbelansatz (Siedekapillare ist überflüssig) und destilliert. Die Substanz schmilzt nicht, sondern sublimiert bei 0,2 mm und 65° in den Säbelansatz; kein Sublimationsrückstand.

Das Sublimat (β-n-Butylhydroxylamin) bildet farblose, stäbchenförmige Kristalle, Sm 53—54°, Sintern bei 52°; es löst sich leicht in Wasser und verdünnten Säuren, ist auch in Alkohol, Benzol und Essigester gut löslich, wenig in Aether, unlöslich in Petroläther; die wässrige Lösung reagiert auf Lakmus ziemlich stark alkalisch und reduziert Fehling'sche Lösung sofort. Das Butylhydroxylamin verflüchtigt sich an der Luft; läßt man die ätherische Lösung desselben auf dem Uhrglas eindunsten, so verschwindet der Rückstand binnen ½ Stunde vollständig; eine Substanzprobe, die 10 Tage offen stand, nahm in diesem Zeitraum von 0,1172 g auf 0,0092 g ab, der Rest enthielt mehr ölige als kristalline Substanz; tags zuvor im Schraubstock abgepreßte sublimierte Substanz ließ beim neuerlichen Abpressen wieder einen beträchtlichen Oelfleck im Filtrierpapier zurück. Selbst evakuiert aufbewahrte Substanzproben unterlagen der Zersetzung; dieselbe geht bei unreiner Substanz rascher vor sich als bei gereinigter. Analysenreinheit ist bei diesem Verhalten mit Sicherheit kaum zu erreichen.

0,1808 g Sbst.: 0,3568 g CO_2, 0,1945 g H_2O. — 0,1454 g Sbst.: 20,5 ccm N (23°, 763 mm).

$C_4H_{11}ON$: Ber. C 53,9, H 12,37, N 15,73,
gef. C 53,82, H 12,04, N 16,32.

Chlorhydrat. Die ätherische Lösung der Base gibt mit ätherischer Salzsäure nur eine alsbald wieder verschwindende Trübung.

Wegen der Unbeständigkeit des kristallisierten Butylhydroxylamins und der Unmöglichkeit, davon ein pharmakologisch brauchbares Salz in kristallisierter Form darzustellen, wurde diese Base gleich anschließend an die Reindarstellung in die wässrige Lösung ihres Chlorhydrats übergeführt. Zu diesem Zweck ließ man zu der auf 2 Dezimalstellen genau abgewogenen Substanz aus einer Bürette n/10-, n/5- oder n/2-HCl-Lösung unter Benützung von Methylorange als Indikator bis zur Neutralisation zufließen; derselbe wird nicht der Hauptmenge zugesetzt, sondern die Titration wird in der Nähe des berechneten Umschlagpunktes durch Prüfung kleiner Reagensglasproben verfolgt. Die Kristallmasse ging schon lange vor der Neutralisation restlos in Lösung. Es wurden z. B. auf 1,63 g Sbst. 183,5 ccm n/10-HCl verbraucht, auf 2,66 g Sbst. 59,8 ccm n/2-HCl, was der berechneten Menge recht genau entspricht.

Diese wässrigen Lösungen des N-n-Butylhydroxylaminchlorhydrats sind farblos und halten sich ausgezeichnet, was durch quantitative Bestimmung des Reduktionsvermögens gegen Fehling'sche Lösung nach Soxhlet[48] kontrolliert worden ist. Der Kupferverbrauch der Salzlösung war unter gleichen Arbeitsbedingungen nach 1 Woche derselbe, nämlich 1,1 ccm Kupferlösung auf 2 ccm Chlorhydratlösung.

Oxalat. Das N-n-Butylhydroxylamin wird aus ätherischer Lösung mittels Oxalsäure gefällt; bestimmte Mengenverhältnisse brauchen bei der Darstellung nicht eingehalten zu werden, da man lediglich das saure Oxalat erhält. Läßt sich gut aus Aethylalkohol (5 ccm für 1 g Sbst.) umkristallisieren, flache Prismen, Sm 137—138°, Sintern bei 135°; wenn nicht im Vakuumexsikkator getrocknet, dann meist schon leichte Veränderung unter 130°.

0,1264 g Sbst.: 0,1855 g CO_2, 0,0788 g H_2O. — 0,2048 g Sbst.: 14,5 ccm N (24°, 761 mm).

$C_6H_{13}O_5N$: (saur. Oxalat.) Ber. C 40,18, H 7,32, N 7,82,
gef. C 40,04, H 6,98, N 8,15.

Die berechneten Werte für das neutrale Oxalat ($C_{10}H_{24}O_6N_2$) sind: C 44,78, H 9,03, N 10,43. Aus dem Oxalat konnte die

48) Journ. prakt. Chem. 21 (1880), 296, desgl. Abderhalden's Handbuch.

freie Hydroxylaminbase durch Lösen in Wasser, Versetzen mit Soda und Extrahieren mit Aether im Steudelapparat wieder unverändert zurückerhalten werden. Sm 54—55°, Tröpfchen 52°.

Reduktion des N-n-Butylhydroxylamins. Durchführung bis zur Isolierung des rohen Aminchlorhydrats prinzipiell die gleiche wie beim β-Phenyläthylhydroxylamin (s. S. 58). Auf 0,6 g Base wurden 20 ccm 50%-ige Essigsäure und 5 g Zn-Staub angewandt, erhitzt wurde eine Stunde lang in 90° heißem Wasser, worauf die Reduktionswirkung auf Fehling'sche Lösung gänzlich ausblieb. Es wurde die theoretisch geforderte Menge Butylaminchlorhydrat (0,7 g) als Eindampfrückstand erhalten, das mit Aceton gewaschen und auf Ton abgepreßt, alle in der Literatur[49] angeführten Eigenschaften und Merkmale dieser Verbindung aufwies; fettglänzende, blättrige, hygroskopische Kristallmasse, Sm 194—195°, Sintern bei 192°.

Zur weiteren Identifizierung wurde das Butylaminchlorhydrat in das von Berg[50] beschriebene n-Dibutyloxamid (Sm 153°) übergeführt. 0,3 g des ersteren wurden in wenigen Tropfen Wasser gelöst, unter Vermeidung von Erwärmung mit einer Lösung von 0,1 g KOH in 1 ccm Wasser versetzt, und diese Mischung zu 0,2 g (berechnete Menge) frisch destilliertem oxalsaurem Diäthyl gegossen. Nun wurde fest durchgeschüttelt, wobei ein weißer, voluminöser Kristallniederschlag entstand; selbst in heißem Wasser kaum löslich, Sm 153°: n-Dibutyloxamid.

β-n-Dibutylhydroxylamin (IX, S. 52). Ist zum Unterschied vom Monoderivat in Wasser unlöslich, bedeutend leichter löslich in Aether, und aus Petroläther 40/60° gut umkristallisierbar; hierzu löst man 1 g in knapp 3 ccm, und läßt in Kältemischung kristallisieren (farblose, zu Büscheln vereinigte kleine Nädelchen); Sm konstant bei 53—54°. Hochvakuumdestillation ist daher zwecks Reinigung überflüssig, wurde jedoch zum Vergleich mit dem Monoderivat einmal ausgeführt. Das Dibutylderivat sublimiert hierbei nicht, sondern schmilzt beim Erhitzen erst zusammen, und geht bei 0,2 mm und ca. 60° als farblose, klare Flüssigkeit über, die sich im Säbelansatz ansammelt und beim Erkalten kristallin er-

49) Ann. 162 (1872) 4.
50) Ann. chim. et. phys. (7) 3, 294 (1894).

starrt; Sm 52,5—54°, Sintern bei 50°. Das Dibutylderivat ist kristallisiert haltbar und nicht flüchtig. Die wässrig-alkoholische Lösung reduziert Fehling'sche Lösung schwach erst beim Erhitzen oder längerem Stehen, reagiert kaum alkalisch.

0,1218 g Sbst. (aus Petroläther): 0,2952 g CO_2, 0,1399 g H_2O. — 0,1979 g Sbst.: 16,9 ccm N (22°, 763 mm).

$C_8H_{19}ON$: Ber. C 66,12, H 13,22, N 9,65,
gef. C 66,10, H 12,86, N 9,92.

Das β-n-Dibutylhydroxylamin gibt aus ätherischer Lösung gleichfalls ein O x a l a t, das sich aus Aethylalkohol umkristallisieren läßt und dann bei 145,5—146,5° schmilzt. Dieses Salz wurde nicht weiter untersucht.

IV. Anhang.

a) Gärversuch mit der wässrigen Lösung des β-p-Oxyphenyl-äthylhydroxylamins.

2 g dieser Base wurden zusammen mit 50 g Rohrzucker, 0,6 g K_2HPO^4, 0,4 g $MgSO_4$, Spur NaCl und Spur $FeSO_4$ in 1 Ltr. destill. Wasser gelöst. Die Lösung wurde im Dampftopf 15 Min. lang gekocht (sterilisiert), nach dem Abkühlen mit der Hefe „willia anomala" beimpft, und bei 22° stehen gelassen; hierbei verfärbte sie sich grünlich, es fiel ein minimaler schwarzer Niederschlag, das Reduktionsvermögen ließ nach. Die „willia" ging auch nach mehrmaligem Beimpfen nicht an.[51]

Nach einer Woche wurden 500 ccm der Flüssigkeit, deren Reduktionsfähigkeit nunmehr fast vollständig verschwunden war, filtriert, und im Steudelapparat über Nacht mit Aether extrahiert; Aetherrückstand 0,8 g gelbes Oel, unlöslich in Wasser und Sodalösung, löslich in Alkalilauge, kristallisiert teilweise; enthält Stickstoff. Dieser Rückstand wurde mit 1%-iger Salzsäure und Aether aufgenommen und geschüttelt, die abgelassene wässrige Schicht sodaalkalisch gemacht und mit frischem Aether ausgezogen; auf diese Weise wurden 0,1 g basische und 0,3 g Neutralsubstanz voneinander getrennt und isoliert; erstere bildet eine Schmiere und mußte verworfen werden; die Neutralsubstanz (Eigenschaften wie oben

51) Bis hierher wurden Versuch und Beobachtungen von H. Hauptmann, unter Anleitung von Prof. F. Ehrlich, im biochemischen Institut der Breslauer Universität angestellt, wofür ich beiden Herren meinen verbindlichsten Dank ausspreche.

beim rohen Aetherrückstand, kristallisiert aber im Vakuum allmählich besser durch) ließ sich aus viel kochendem Wasser — etwa 200 ccm auf 1 g Sbst. — gut umkristallisieren, schmilzt dann bei 128—129°, also gleich wie das β-p-Oxyphenyläthylhydroxylamin; Mischprobe mit letzterem gab aber starke Depression.

Das Ergebnis des Versuchs war also, daß das Oxyphenyläthylhydroxylamin allmählich aus der Lösung verschwand, ohne der zugesetzten Hefe als Nahrung zu dienen, während eine andere stickstoffhaltige, aber nicht basische Kristallsubstanz isoliert werden konnte. Diese zunächst rätselhafte Veränderung der Lösung des Hydroxylaminderivats gab Veranlassung zu den folgenden Vergleichsversuchen ohne Hefezusatz.

b) Vergleichsversuche.

Hierzu wurde das Oxyphenyläthylhydroxylamin stets im Verhältnis 50 ccm Wasser auf 0,1 g Sbst. gelöst; vollständige Auflösung erst beim Erwärmen auf 50—56°. Es wurden Versuche unter folgenden Bedingungen ausgeführt:

1) 0,2 g Sbst. in destilliertem Wasser, enthaltend 3 mg $FeSO_4$ im Liter;

1a) 0,8 g Sbst. in dest. Wasser, 3 mg $FeSO_4$ zugesetzt;

2) 0,1 g Sbst. in dest. Wasser, ohne Zusätze;

3) 0,1 g Sbst. in dest. Wasser, dazu Spur Ferriammoniumalaun;

4) 0,2 g Sbst. in dest. Wasser, unter sauerstoff-freier Stickstoffatmosphäre, mit Zusatz von Spur $FeSO_4$.

Zu 1): Nach mehrtägigem Stehen scheidet sich aus der inzwischen leicht bräunlich verfärbten Lösung eine geringe Menge flitterartiger Kristalle aus. Die Fähigkeit, Fehling'sche Lösung zu reduzieren, verschwindet nach mehreren Tagen gänzlich. Beim Absaugen an der Pumpe trat im Filtrat Gasentwicklung auf, eine Erscheinung, die erst bei den letzten Versuchen ihre Erklärung fand: die derart veränderte Lösung des Hydroxylaminderivats gibt mit Titanschwefelsäure v o r der Filtration kräftige Wasserstoffsuperoxyd-Reaktion, nach dem Absaugen nur ganz schwach; das von der schwer filtrierbaren Kristallabscheidung während des Saugens verursachte Vakuum bringt das Wasserstoffsuperoxyd unter O_2-Entwicklung zur Zersetzung. Damit sind die besprochenen

Erscheinungen mit großer Wahrscheinlichkeit als Oxydationsvorgänge unter Einwirkung des Luftsauerstoffs charakterisiert, doch sei betont, daß fast sämtliche folgenden Versuche dieser Feststellung zeitlich vorangehen.

Die abgesaugte, grau verfärbte Kristallsubstanz (1. Kristallisation) ist stickstoffhaltig, schmilzt bei 128—130°, gibt mit Oxyphenyläthylhydroxylamin starke Schmelzpunktsdepression.

Das farblose Filtrat nach dieser Substanz wurde geteilt; die eine Hälfte (A) neuerlich mit Spur $FeSO_4$ versetzt, der Rest (B) unverändert stehen gelassen. Teil A verfärbte sich alsbald wieder leicht bräunlich und schied über Nacht Kriställchen aus, die sich während der nächstfolgenden Tage vermehrten. Teil B blieb noch nach 2 Tagen farblos, keine Kristallisationansätze; wurde dann gleichfalls mit einer Spur $FeSO_4$ versetzt, mit dem Erfolg wie bei A. Als die Kristallisation nach mehreren Tagen augenscheinlich keine Fortschritte mehr machte, wurde A und B gemeinsam abgesaugt (Filtrat schäumte wieder); die Kristallmasse (2. Kristallisation) erwies sich als identisch mit der oben erwähnten Substanz der 1. Kristallisation, sowie mit der nach dem Gärversuch isolierten Stickstoffsubstanz.

Beide Kristallisationen wurden zusammen mit der Stickstoffsubstanz des Gärversuchs umkristallisiert; die abgesaugte, seidig glänzende Masse von dünnen Kristallblättchen erscheint in feuchtem Zustand ein wenig fleischfarbig, nach Trocknung im Vakuum fast farblos, Sm 129—130,5°. Wurde nach Feststellung der Schmelzpunkts- und Gewichtskonstanz im Laboratorium von Dr. A. Schoeller, Berlin, einer Mikroanalyse unterzogen.

5,148 mg Sbst.: 12,610 mg CO_2, 2,93 mg H_2O. — 2,898 mg Sbst.: 0,275 ccm N (20,5°, 764 mm);

gef. C 66,80, H 6,37, N 11,0.

Die Substanz enthält demnach auch 15,73% Sauerstoff; ihre Konstitution war nach diesem Analysenergebnis nicht ohne weiteres festzustellen, die Fortsetzung diesbezüglicher Untersuchungen mußte wegen Abschluß der Arbeit vorläufig unterbleiben.

Zu 1a) Versuch 1) wurde mit etwas größerer Menge wiederholt; die Kristallisation setzte in den ersten Tagen sehr zögernd ein und in auffallend geringerer Menge. Die 400 ccm

Lösung befanden sich in einem mittels Korkstopfen leicht verschlossenen 500 ccm-Kolben, so daß das Luftvolumen darüber verhältnismäßig viel geringer war als beim Versuch 1. Nach Umgießen der Lösung in einen 1 Ltr.-Kolben setzte von der Oberfläche her Kristallisation in reichlicherem Maße ein, es wurden 0,5 g der im Versuch 1 beschriebenen Kristallmasse erhalten.

Zu 2). Die Substanzlösung ohne irgendwelche Zusätze blieb bedeutend länger unverändert als die mit Eisensalz versetzten Lösungen. Erst nach 6 Tagen waren geringe Kristallspuren zu bemerken (ganz geringe Verfärbung setzte schon 2 Tage früher ein) sowie eine — allerdings starke — Abnahme des Reduktionsvermögens gegenüber Fehling'scher Lösung. Ein Teil der Probe wurde nun mit einer Spur $FeSO_4$ versetzt (A), der Rest unverändert stehen gelassen (B); A verfärbte sich sogleich stärker und kristallisierte über Nacht in reichlicherer Menge aus, während B weiter unverändert blieb und erst 14 Tage nach Herstellung der Substanzlösung einzelne gröbere Kristalle ausschied.

Zu 3). Eine mit einer Spur Ferriammoniumalaun versetzte Probe der gelösten Substanz wies nach 4 Tagen schon reichliche Kristallisation auf; wahrscheinlich wird das 3-wertige Eisen infolge Wechselwirkung mit dem gelösten Hydroxylaminderivat teilweise zu 2-wertigem Eisen reduziert, und gelangt so gleichfalls zu katalytischer Wirkung.

Zu 4). Mit diesem wichtigen Versuch sollte das Verhalten der Substanzlösung unter gänzlich sauerstoff-freier Atmosphäre geprüft werden; hierzu wurde mit alkalischer Pyrogallol-Lösung vorbehandelter Stickstoff verwendet. Diese Vorbehandlung geschah in einer 1,5 Liter fassenden Bunte-bürette, die oben in ein rechts und links mit Glashahn versehenes T-Stück endete und unten wie üblich mit dem Niveaugefäß kommuniziert[52]. Durch das eine Ende des T-Rohres wurde der Stickstoff aus einer Bombe in die bis ganz oben mit der Pyrogallol-Lösung gefüllte Bürette gedrückt, bis erstere nur noch ⅛—¼ des Bürettenvolumens einnahm, — und der Büretteninhalt gut durchgeschüttelt; durch das andere Ende des T-Rohres gelangte der gereinigte Stickstoff aus der Bürette heraus zur Verwendung, nachdem er noch einen

52) Für die bereitwillige Ueberlassung dieser Apparatur bin ich Herrn Prof. B. Neumann Dank schuldig.

kleinen Tropfenfänger passiert hatte. Die Substanzlösung befand sich in einem mit 4-fach durchbohrtem Gummistopfen verschlossenen Kolben; die Bohrungen nahmen auf: ein Gaseinleitungsrohr und ein Thermometer, beide in die Lösung eintauchend, ein kürzeres Gasableitungsrohr und ein kurzes, weites, nicht gebogenes Röhrchen zum Eintragen des $FeSO_4$-Kriställchens.

Nach Verdrängung der Luft aus der Apparatur wurde die zum Auflösen der Substanz nötige Menge destill. Wassers im Kolben bis zum Kochen erhitzt, im Stickstoffstrom abgekühlt und in das noch 60° warme Wasser unter kurzer, rascher Lüftung des Gummistopfens die abgewogene Substanzmenge eingetragen. Nach Auflösung der Substanz wurde weiter abgekühlt, bei weniger als 30° durch das kurze weite Röhrchen eine Spur $FeSO_4$ eingetragen, das Gasableitungsrohr verschlossen, und die verschlossene Apparatur unter Stickstoffdruck stehen gelassen. Vom Aufhören des Kochens an bis zum Verschließen der Apparatur ununterbrochener Stickstoffstrom; um mit dem in der Bürette vorhandenen Stickstoff auszukommen, wurde das Abkühlen durch Außenkühlung beschleunigt; doch muß der Stickstoffstrom umso kräftiger sein, je schneller die Temperatur fällt, damit in der Apparatur kein Unterdruck entsteht, und nicht durch eine etwa vorhandene undichte Stelle Luft eindringt. Nach 3 Tagen zeigte sich noch keine Spur von Kristallisation; es wurde neuerlich ein $FeSO_4$-Kriställchen zugesetzt, etwa 15 Minuten Stickstoff durchgeleitet, und unter Stickstoffdruck stehen gelassen: auch daraufhin nach weiteren 3 Tagen keine Veränderung. Nun wurde durch die Substanzlösung, die noch immer kräftig reduzierte, 15 Min. lang ein starker Luftstrom durchgeblasen, der Kolben evakuiert, das Luftdurchblasen und Evakuieren noch 2-mal wiederholt, und der Kolben dann mit einem Korkstopfen leicht verschlossen stehen gelassen. Tags darauf beträchtliche Kristallisation, nach einigen weiteren Tagen keine Reduktionswirkung mehr auf Fehling'sche Lösung.

Die Kristallisationsprodukte der Versuche 2—4 erwiesen sich sämtlich als identisch mit der mikroanalytisch bestimmten Stickstoffsubstanz von Versuch 1 und des Gärversuchs.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, auch an dieser Stelle meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Fritz Straus für die mir zuteil gewordene Unterstützung und wertvollen Anregungen im Verlauf der Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Außerdem habe ich Herrn Direktor Dr. Richard Feibelmann, Dresden-Radebeul, aufrichtig für die Anregung zu dem Teil A der Arbeit und für stete Hilfsbereitschaft in der Beschaffung von Material zu danken.

Lebenslauf.

Am 25. November 1896 in Bielitz, damals Oester.-Schlesien, geboren, erhielt ich am dortigen k. k. Staatsgymnasium im März 1915 das Zeugnis der Reife, machte von da ab den Krieg bei der Artillerie der österr.-ung. Armee an verschiedenen Fronten mit, bis ich als Leutenant d. R. im Juni 1918 in italien. Kriegsgefangenschaft geriet; kehrte Januar 1920 heim und bin, da Bielitz an Polen fiel, seit Dezember 1920 deutsch-österr. Staatsangehöriger durch Option.

Herbst 1920 inskribierte ich als Chemiestudierender an der Breslauer Universität, konnte aber erst 1 Jahr später an der Breslauer Techn. Hochschule einen Arbeitsplatz erhalten. Dort blieb ich und legte Juni 1926 das Diplomexamen ab. Januar 1927 begann ich mit der Ausführung vorliegender Arbeit im organ. chemischen Institut derselben Hochschule.

Breslau, im Juni 1929.